

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 72

**LES INTOXICATIONS AIGUES
PAR SURDOSAGE EN AMIDOPYRINE
ET EN NORAMIDOPYRINE
(médicaments antalgiques
à l'exception de l'OPTALIDON[®])**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 24 Février 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

François SAUDIN

né le 18 Janvier 1948

à MONTCEAU-LES-MINES (Saône-et-Loire)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 72

**LES INTOXICATIONS AIGUES
PAR SURDOSAGE EN AMIDOPYRINE
ET EN NORAMIDOPYRINE
(médicaments antalgiques
à l'exception de l'OPTALIDON[®])**



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 24 Février 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

François SAUDIN

né le 18 Janvier 1948

à MONTCEAU-LES-MINES (Saône-et-Loire)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. ALEXIS-CARRREL

Année 1977 - N° 12

LES INTOXICATIONS AIGUES
PAR SURDOSAGE EN AMIDOPYRINE
ET EN NORAMIDOPYRINE
(médicaments antalgiques
à l'exception de l'OPTALDON)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 24 Février 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

François SAUDIN

né le 18 Janvier 1948

à MONTCEAU-LES-MINES (Saône-et-Loire)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. PONCET

Troisième vice-Président : M. BONNET

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. Le Docteur B. SALLE (MCA)

ALEXIS-CARREL : Directeur M. Le Professeur R. MORNEX

SUD-OUEST : Directeur M. Le Professeur J. NORMAND

LYON-NORD : Directeur M. Le Docteur J.P. NEIDHARDT

Directeur Honoraire : M. Le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. Le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. Le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. Le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. Le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : M. Le Pr. R. GUILLET

Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. Le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : M. Le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. Le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. Le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Mle Le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M. Le Pr. B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M.J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. Le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

P L A N

=====

INTRODUCTION	p. 1
I - <u>PLACE DES SPECIALITES ANALGESIQUES</u> DANS LA CONSOMMATION MEDICAMENTEUSE GLOBALE	p. 3
II - <u>SPECIALITES MEDICAMENTEUSES</u> VENDUES EN FRANCE ET CONTENANT SOIT DE L'AMIDOPYRINE, SOIT DE LA NORAMIDOPYRINE	p. 7
III - <u>RAPPEL CLINIQUE ET METABOLISME</u>	p. 11
A. Rappel clinique	p. 11
B. Métabolisme	p. 13
(1) Absorption	p. 13
(2) Répartition dans l'organisme - Catabolisme	p. 14
(3) Induction enzymatique	p. 15
(4) Elimination	p. 16
IV - <u>PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</u>	p. 18
- Action antipyrétique	p. 18
- Action analgésique	p. 18
- Action de la noramidopyrine sur les muscles lisses	p. 19
V - <u>PROPRIETES PHYSIQUES</u> - MOYENS D'IDENTIFICATION ET DE DOSAGE	p. 20
A - Amidopyrine	p. 20
B - Noramidopyrine	p. 21
VI - <u>DONNES CLASSIQUES</u> SUR LA TOXICITE DE L'AMIDOPYRINE ET DE LA NORAMIDOPYRINE UTILISEES A DOSES THERAPEUTIQUES DE MANIERE PROLONGEE	p. 23
- Toxicité hématologique	p. 23
a). l'agranulocytose	p. 23
b). agrégation plaquettaire	p. 26
- Amidopyrine et anomalies génétiques	p. 26
- déficit en G ₆ PD	p. 26
- porphyrie AI	p. 26

- Toxicité rénale	p.	26
- Toxicité hépatique	p.	28
- Toxicité digestive	p.	28
- Réactions allergiques et cutanées	p.	28
- Réaction locale	p.	29
- Atteinte Périnatale	p.	29
- Rôle oncogène	p.	30
- Problème des toxicomanies éventuelles	p.	30
- Les effets toxiques sur le système nerveux central	p.	30
VII - <u>LES INTOXICATIONS PAR SURDOSAGE</u> - REVUE DE LA		
LITTERATURE	p.	31
1/ Expérimentation animale	p.	31
2/ La Noramidopyrine	p.	34
3/ L'Amidopyrine	p.	34
A- 28 observations mortelles	p.	34
B- 16 cas de surdosage avec évolution favorable	p.	47
C- Etude des symptômes	p.	49
D- Données nécropsiques	p.	51
E- Explications	p.	52
VIII - <u>EXPERIENCE DU CENTRE ANTI-POISONS DE LYON</u> : APPELS		
CONCERNANT LES INTOXICATIONS PAR DES SPECIALITES		
CONTENANT DE L'AMIDOPYRINE OU DE LA NORAMIDOPYRINE	p.	56
1/ - Motifs d'exclusion de l'OPTALIDON ^R	p.	56
2/ - Données globales	p.	57
3/ - Etude de la répartition des appels	p.	58
4/ - Etude du caractère de gravité	p.	61
5/ - Critère de sélection en vue d'une étude clinique	p.	65
IX - <u>ETUDE CLINIQUE</u> - à propos de 26 observations ayant		
nécessité une hospitalisation	p.	66
1) Présentation des observations	p.	67
2) Discussion	p.	79
X - <u>THERAPEUTIQUE</u>	p.	83
XI - <u>DISCUSSION</u>	p.	87
CONCLUSIONS	p.	90

I N T R O D U C T I O N

=====

Malgré la toxicité reconnue de l'Amidopyrine et de la Noramidopyrine, les spécialités antalgiques contenant ces deux principes actifs continuent à être largement utilisées et sont donc mises en cause dans un nombre non négligeable d'appels au Centre Anti-Poisons de Lyon.

C'est aux accidents par surdosage que :

- le Centre Anti-Poisons de Lyon (Professeur ROCHE, Docteur VINCENT)
 - le Service d'Urgence et de Toxicologie Clinique (Professeur ROCHE, Professeur VEDRINNE, Docteur DUCLUZEAU)
- se trouvent confrontés. Il s'agit :
- d'administration erronée de spécialités adultes à des nourrissons ou à de jeunes enfants,
 - d'intoxication accidentelle survenant chez des enfants qui ingèrent un médicament laissé à leur portée,
 - d'intoxication volontaire à but suicidaire plus ou moins latent.

Pour évaluer la gravité des surdosages par ces médicaments, nous disposons de données déjà anciennes qui fixent la "dose toxique" de principe actif, c'est-à-dire la dose à partir de laquelle des manifestations cliniques évoquant une intoxication pourront apparaître ; aux mêmes

chiffres pour l'Amidopyrine et la Noramidopyrine :

- 2 g chez l'adulte
- 50 mg/kg chez l'enfant.

Mais nous trouvons sur le marché pharmaceutique, à la disposition de tous les praticiens, des spécialités qui contiennent 2,5 g de Noramidopyrine par unité et dont on peut faire, selon les indications, 2 à 3 injections par jour, soit 7,5 g de Noramidopyrine.

La nécessité de posséder des critères fiables pour répondre aux appels que nous recevons nous a mis dans l'obligation de faire le point entre ces deux données très contradictoires.

Il faut noter que le nombre de publications concernant les accidents par surdosage en Amidopyrine et en Noramidopyrine est réduit et que les travaux les plus nombreux concernent les accidents thérapeutiques avec ces mêmes produits.

Donc, 50 ans après le début de l'utilisation courante de l'Amidopyrine et de la Noramidopyrine, nous avons rassemblé les données essentielles de la littérature et de notre expérience clinique qui concernent les intoxications aiguës par surdosage avec ces drogues.

Notre travail aura pour base l'étude des intoxications par les spécialités analgésiques contenant l'une ou l'autre de ces molécules, à l'exclusion de l'OPTALIDON^R.

Pour situer l'importance du problème que posent les intoxications, quelles qu'elles soient, par ces drogues, nous commencerons par étudier la consommation en France des spécialités analgésiques.

I - PLACE DES SPECIALITES ANALGESIQUES DANS LA CONSOMMATION
MEDICAMENTEUSE GLOBALE

=====

Soulager et guérir ont toujours été les raisons d'être de la médecine, depuis les temps les plus reculés. Les antalgiques répondent ou tentent de répondre au premier de ces buts : soulager le malade.

Leur importance n'a cessé de croître au rythme des découvertes scientifiques, car la douleur constitue souvent le symptôme qui va pousser le malade chez son médecin, et sa suppression est donc la première exigence du malade à l'égard du médecin.

Pour cette raison, on trouvera pratiquement toujours un médicament analgésique dans n'importe laquelle des pharmacies familiales.

Le Ministère de la Santé a bien voulu nous communiquer les chiffres qu'il possédait sur la vente des spécialités analgésiques en officine.

- LA VENTE EN OFFICINE DES ANALGESIQUES EN FRANCE POUR 1975

Analgésiques narcotiques	0,1 % du marché général
" non narcotiques	4,0 % " " "
" antispasmodiques	0,2 % " " "
Anti-migraineux	0,9 % " " "
	5,2 %

à titre de comparaison : psychotropes 8,1 %

toute la thérapeutique anti-infectieuse 10,6 %

. Les analgésiques non narcotiques

4 % du marché général : 129.150.000 unités

Analgésiques majeurs	22.200.000 = 16,5 %
Aspirine	56.300.000 = 42 %
Analgésiques pyrazolés	20.839.300 = 15,5 %
Pyrazolés en ass. antispasm.	5.367.900 = 4 %
Diverses associations analgésiques/ antispasmodiques salicylés phénacétine paracétamol	29.500.000 = 22 %

PYRAZOLES

A/ Pyrazolés analgésiques antipyrétiques

32 produits recensés	20.839.300 unités
Salgydal	5.108.600 "
Compralgyl	3.150.900 "
Optalidon	2.657.800 "
Lamaline	2.391.000 "
Kalmine	1.554.900 "
Algocratine	1.393.200 "

Sédarène	1.112.600 unités
Latepyrine, Latepyrine-quinine ..	688.300 "
Supadol	433.000 "
Cefaline-Hauth	398.500 "
Suppomaline	378.900 "
Gelumaline	241.800 "
Gaosedal	176.100 "
Algopriv	169.200 "
Pyrethane	113.900 "
Noramidopyrine Anphar	106.800 "
Prodol (suppos)	99.600 "
Cenaldon	97.700 "
Eurythmine	82.000 "
Clofexan	80.100 "
Curogène	77.800 "
Sanalgine	69.200 "
Actiphan	56.000 "
Novalgine	42.100 "
Antalgyl	35.700 "
Asciatine	33.400 "
Cachets Rose	25.400 "
Neatol-Sujal vit. B1	22.100 "
Veramone	22.200 "
Nevralgol	15.800 "

B/ Pyrazolés en association avec antispasmodique

8 produits recensés	5.367.900 unités
Viscéralgine <u>Forte</u>	2.157.400 "
- cpr	599.000
- injectable	123.400
- suppo.	1.435.000

Avafortan	966.200 unités	
- cpr	334.000	
- injectable	170.500	
- suppo	461.700	
Algo-Buscopan	920.100	"
- cpr	204.700	
- injectable	68.500	
- suppo	646.600	
Baralgine	959.000	"
- cpr	385.900	
- injectable	242.800	
- suppo	330.300	
Algisedal	154.600	"
- cpr	53.400	
- suppo	101.200	
Spasmo-Compralgyl	78.100	"
- cpr	27.500	
- suppo	50.700	
Spasmo-Cibalgine (suppos)	89.400	"
Trenteron (cpr-suppo-amp inj)	43.100	"

Il est intéressant de noter que la fréquence des appels au Centre Anti-Poisons, pour une spécialité donnée, est grossièrement superposable à la quantité d'unités vendues (cette remarque n'est pas valable pour l'OPTALIDON^R). - cf graphique 8, p. 64 -

II - SPECIALITES MEDICAMENTEUSES VENDUES EN FRANCE ET CONTENANT
SOIT DE L'AMIDOPYRINE, SOIT DE LA NORAMIDOPYRINE.

=====

Cette liste a été établie avec l'aide de :

1/ - BIAM - Service Pr DUCROT, Hopital Necker

2/ - EMC - numéro spécial 2. 1975 46^e année

3/ - Fichier CAP de LYON

4/ - Service Central de la pharmacie et des médicaments.
Ministère de la Santé.

5/ - Service Informatique des H.C.L.

SPECIALITES VENDUES EN FRANCE ET CONTENANT DE L'AMIDOPYRINE

- | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1 - ABLUROL | 28 - FELCAN A L'AMIDOPYRINE |
| 2 - ALGIPHENE | 29 - FELCAN THEOPHY. A L'AMIDOP. |
| 3 - ALGOCRATINE | 30 - GAOSSEDOL |
| 4 - AMIDOPYRINE LAFRAN | 31 - GELUMALINE |
| 5 - AMIDOPYRINE PHARMASTRA | 32 - GRIPPONYL |
| 6 - AMPHOSTABYL | 33 - KAFFLINE HOLL |
| 7 - ANTIGOUTTEUX REZALL | 34 - KALMINE |
| 8 - ANTIGRIPPE RYG | 35 - LAMALINE |
| 9 - BALLOTYL (suppo) | 36 - LATEPYRINE |
| 10 - BENZOCOL | 37 - LATEPYRINE QUININE |
| 11 - BUTAZOLIDINE A L'AMIDOPYRINE | 38 - LIMITAL |
| 12 - CACHETS Dr. BOVEIL | 39 - MENALGOL |
| 13 - CACHETS GENNEAU | 40 - MENSUOSEDYL |
| 14 - CACHETS FLOSSIM | 41 - MIGRALGINE |
| 15 - CACHETS ROSE | 42 - NEATOL SUJAL Vit. B 1 |
| 16 - CEPHALINE HAUTH | 43 - NERAGOL |
| 17 - CEPHALINE CAMUS | 44 - NEVRALGOL |
| 18 - CIBALGINE | 45 - ODYNAL |
| 19 - COMPRALGYL | 46 - OPTALIDON |
| 20 - COROSEDINE | 47 - OTIPAX |
| 21 - DIVALENTYL | 48 - PASSIBROMINE |
| 22 - DOLOPHAN | 49 - PHENALGINE A L'AMIDOPYRINE |
| 23 - DOLOPHAN Vit. B 1 Fort. | 50 - PHENASPRAL |
| 24 - EPHEBRONCHINE | 51 - PYRETHANE CAMUSET |
| 25 - EURYTHMINE DETHAN | 52 - PYRETHANE GERDA |
| 26 - FANDORINE | 53 - SALGYDAL |
| 27 - FEBRANINE ANA | 54 - SALPYCOL AMIDOPYRINE |

55 - SANALGINE	67 - SUPPONALINE
56 - SANDOL	68 - SUPRALGYL
57 - SEDACONES	69 - SUPRALGYL COLCHICINE
58 - SPASMOCOMPRALGYL	70 - SUPRALGYL Vit. B 1
59 - SPASMOCIBALGINE	71 - SYMPAVAGOL
60 - SPASMALAN	72 - THANASMINE
61 - STOPRAL	73 - THEOSPIRINE
62 - SUPADOL	74 - TOMANOL
63 - SUPALGEX	75 - TRICALM A L ² AMIDOPYRINE
64 - SUPPOCOMPRALGYL	76 - VERAMONE
65 - SUPPODOL	77 - VALFON
66 - SUPPOFIEVRE	78 - VITAMIDON
	79 - VITAMIDON B 1
	80 - XARIL

SPECIALITES CONTENANT DES DERIVES DE L²AMIDOPYRINE

1 - ANTALGYL	7 - GYNOSPASMINE
2 - ARCOBUTINA	8 - NEALGYL BOTTU
3 - ASCIATINE	9 - P.S.B.P.
4 - ASPHOGAN	10 - SOURCIN
5 - CUROGENE	11 - TOMENOL
6 - ELUDRIL	

SPECIALITES CONTENANT DE LA NORAMIDOPYRINE

1 - ACTIPHAN	4 - ALGOPRIV NORAMIDOPYRINE
2 - ALGISEDAL	5 - ARTHRALGON
3 - ALGOBUSCOPAN	6 - ASPHOGAN MEPYRAMINE Vit. C

- | | |
|----------------------------------|----------------------------|
| 7 - AVAFORTAN | 16 - NORAMIDOPYRINE ANPHAR |
| 8 - BARALGINE | 17 - NOVALGINE |
| 9 - CEFAPYRINE | 18 - PRIVADOL |
| 10 - CENALDON | 19 - PRIVADOL ASCORBIQUE |
| 11 - CLOFEXAN | 20 - PRO-DOL |
| 12 - FUOGRIP A LA NORAMIDOPYRINE | 21 - SEDARENE |
| 13 - H 48 | 22 - SUPADOL |
| 14 - MEPALGIC | 23 - TRENTERON |
| 15 - NAPASONE | 24 - VISCERALGINE FORTE |

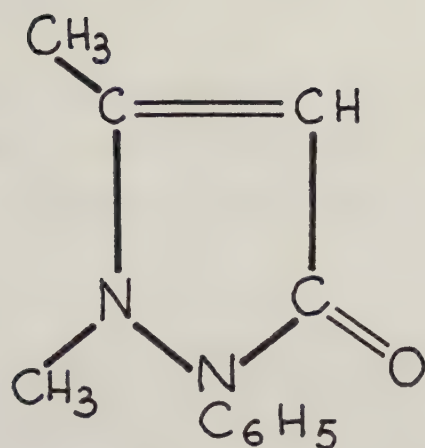
III - RAPPEL CHIMIQUE ET METABOLISME

=====

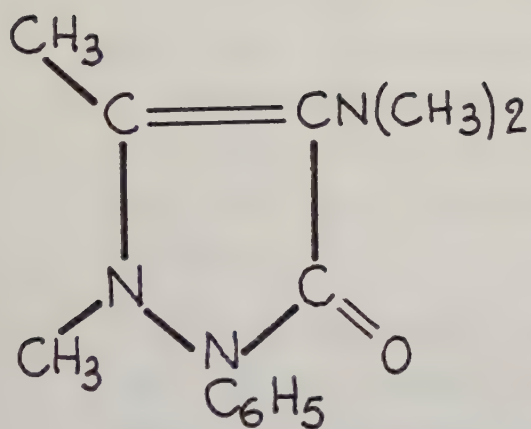
A. Rappel Chimique

L'Antipyrine a été introduite en médecine en 1884, par KNORR qui la synthétisa en condensant la phénylhydrazine avec l'acétate d'éthyle : il obtint une hydrazone qui cyclisée et méthylée est l'antipyrine. C'est un antipyrétique, peu antalgique, qui s'est révélé rapidement toxique et a été remplacé par ses dérivés diméthylamino, dont le chef de file, l'aminopyrine ou amidopyrine (PYRAMIDON^R) fut introduit en 1896 par KNORR et STOLTZ.

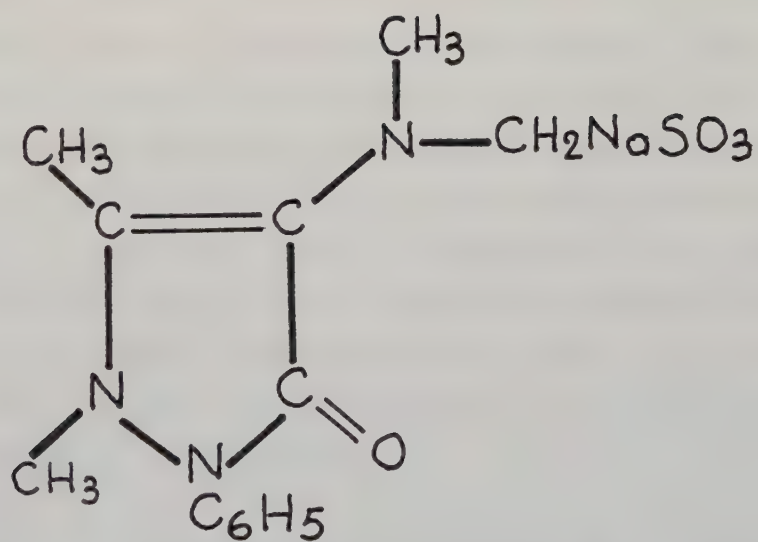
Ce dernier composé a été largement utilisé pendant de nombreuses années avant qu'on ne découvre sa toxicité sur la moelle osseuse. En 1935, PLUM rapporte 128 cas d'agranulocytoses dont 70 mortels, publiés entre mai 1933 et décembre 1934 dans la littérature. L'alarme donnée, le produit est resté en vogue en Europe, alors qu'aux Etats-Unis il était pratiquement abandonné pour être progressivement remplacé par un des ses dérivés : le méthane sulfonate sodique de noramidopyrine ou dipyrone ou encore noramidazophène qui présente l'avantage d'être plus soluble que l'Amidopyrine. Le nombre d'agranulocytoses qui avait bien régressé aux Etats-Unis augmente à nouveau au fur et à mesure que s'accroît la consommation de ce dérivé.



ANTIPIRYNE



AMIDOPYRINE



NORAMIDOPYRINE

B. Métabolisme (7, 37, 119)

L'amidopyrine, ses dérivés et la noramidopyrine, ont un métabolisme identique et seront donc traités ensemble. Pour la commodité de l'exposé, nous utiliserons exclusivement le terme d'amidopyrine.

(1) Absorption

D'après BRODIE et AXEL ROD, 1950 (7), BURNS et coll., 1953 (112), l'amidopyrine est rapidement et presque entièrement absorbée au niveau de l'intestin (2 % sont retrouvés au niveau des excréta après absorption d'une dose unique, qui correspondent à la fraction non absorbée. Il n'y a pas de cycle entérohépatique) : le taux sanguin maximum est atteint 90 à 120 mn après l'ingestion et ne diminue que de 10 à 30 % à l'heure selon les individus. L'amidopyrine est légèrement alcaline, se comportant comme une base faible (donc l'absorption de ce médicament est meilleure en milieu alcalin).

Il existe une différence notable de la rapidité d'absorption, entre une administration orale et une administration rectale. IVADY (49) remarque : sur 15 observations de nouveaux-nés ou d'enfants jeunes, à qui on avait administré une dose importante d'Amidopyrine en suppositoire, la rapidité d'apparition de l'effet toxique. Cet effet toxique semblait également plus marqué, à dose égale, chez ces malades, que chez ceux à qui le médicament avait été administré par voie orale. MAGYARLAKI (65) a confirmé cette observation par une expérimentation animale où il est montré que : pour obtenir le même "effet toxique", il faut, par voie orale, 3 fois $\frac{1}{2}$ la dose utilisée par voie rectale.

Cette différence "d'effet toxique" s'explique par la forte proportion de la drogue qui échappe au catabolisme hépatique lors d'une administration rectale. Une expérimentation réalisée avec du phosphate de sodium marqué administré par voie rectale montre que : (9, 40)

- chez le rat, 25 %
- chez l'homme, 50 %

seulement du marqueur est retrouvé dans la circulation Porte.

(2) Répartition dans l'organisme - Catabolisme

La demi-vie de l'amidopyrine dans le sang, après administration de doses thérapeutiques moyennes (10 mg/kg) est de 2 heures $\frac{1}{2}$ à 4 heures (par comparaison, celle de la phénylbutazone est de 50 à 70 heures (110)). L'amidopyrine est distribuée uniformément à travers les liquides organiques. Elle est liée à raison de 15 % aux protéines plasmatiques. Le système enzymatique microsomial hépatique métabolise 50 à 60 % de la drogue, la voie de dégradation des autres, 40 à 50 %, est inconnue (37, 112).

Le métabolisme de l'amidopyrine est bien expliqué du point de vue qualitatif. La dégradation commence avec la déméthylation du groupe diméthyl amino-4 et conduit à l'obtention de l'aminophénazone 4, en passant par le produit intermédiaire, la méthyl-amino-4-phénazone. En quantités moins importantes se forment également l'hydroxy-4-phénazone, l'antipyrilurée, l'acide rubazonique et l'acide méthyrubazonique. La grande partie de l'hydroxy-4-phénazone paraît être liée à l'acide glucuronique (37, 112). On trouve, par ailleurs, la méthylacétylamino-4-phénazone et l'acétylamino-4-phénazone. KLUG (55) identifia l'acétylamino-4-méthyl-3-phényl-1-pyrazolone. Selon KLUG, BRODIE et AXELROD (7), aux doses thérapeutiques d'amidopyrine, environ de 0 à 5 % de la dose, apparaissent dans l'urine comme principe actif non modifié, 5 % en 4 hydroxyantipyrine, 5 à 23 % comme amino-phénazone et 29 à 46 % comme acétyl-aminophénazone. Selon ce bilan, environ 60 % du principe actif ingéré peuvent être identifiés. Le devenir de la fraction restante est inconnu. Cette partie subit probablement une rupture du cycle pyrazolone.

Il est à noter que l'acide rubazonique, de coloration rouge, se retrouve dans les urines et peut donc teinter celles-ci lorsque sa concentration est suffisante (98).

VECERKOVA et coll. (105, 106) ont établi, par l'étude des échantillons d'urine après administration de doses thérapeutiques et dans 160 cas de surdosages, que la dégradation peut évoluer de façon très différente ; l'importance de la dose ainsi que la capacité individuelle de la dégradation jouant un rôle important. Ainsi, la quantité du principe actif non modifié dans l'urine atteignait jusqu'à 20 % dans les surdosages.

Selon WILLIAMS, chez l'homme, les dérivés sulfonés de l'amidopyrine (ex. NOVALGINE^R) sont métabolisés de la même façon que cette dernière. Par désalkylation, on obtient l'aminophénazone qui est excrétée partiellement comme telle et partiellement sous forme des métabolites cités plus haut.

(3) Induction enzymatique (43)

Depuis les observations de CONNEY et collaborateurs en 1957, on a montré que, chez le mammifère, l'administration de nombreux médicaments appartenant à des familles pharmacologiques très différentes entraînaient, après un temps de latence plus ou moins long, une activation des enzymes hépatiques de biotransformation d'autres médicaments.

Chez l'homme, la phényl-butazone entraîne une modification du taux des enzymes métabolisant l'amidopyrine.

D'autre part, l'administration régulière de certains médicaments peut conduire à une induction d'enzymes qui accélèrent leur propre métabolisme : c'est l'auto-induction. L'amidopyrine est un médicament auto-inducteur.

Si on chiffre de manière arbitraire l'activité inductrice du phénobarbital, qui est bien connue, à trois croix, en comparaison :

celle de la phényl-butazone peut être également chiffrée à trois croix, et celle de l'amidopyrine à deux croix.

(4) Elimination

Il n'existe que peu d'indications sur les rapports quantitatifs lors de l'excrétion de l'amidopyrine et de ses métabolites après administration de doses thérapeutiques (2).

KLUG a établi que dans ce cas l'excrétion dure environ 3 jours. Le produit actif non modifié et les produits de dégradation sont excrétés à peu près proportionnellement à la quantité d'urine. Les concentrations dans les conditions indiquées étaient à peu près de la même valeur dans l'urine des jeunes enfants et des adultes. Etant donné que la quantité d'urine chez l'enfant jeune est considérablement moindre que chez l'adulte, il y a dans ce cas danger spécial d'accumulation. KLUG indique comme concentration moyenne d'amidopyrine et de ses métabolites après prise d'une seule dose thérapeutique, dans l'urine totale :

0 - 8 heures	103 mg/l
8 -16 "	85 "
16 -24 "	60 "

Dans l'étude de deux cas publiée par GELDMACHER (35), il apparaît que, lors de surdosages, la concentration de l'amidopyrine et de ses métabolites, au maximum de l'excrétion, est considérablement plus élevée que celle trouvée par KLUG pour les doses thérapeutiques :

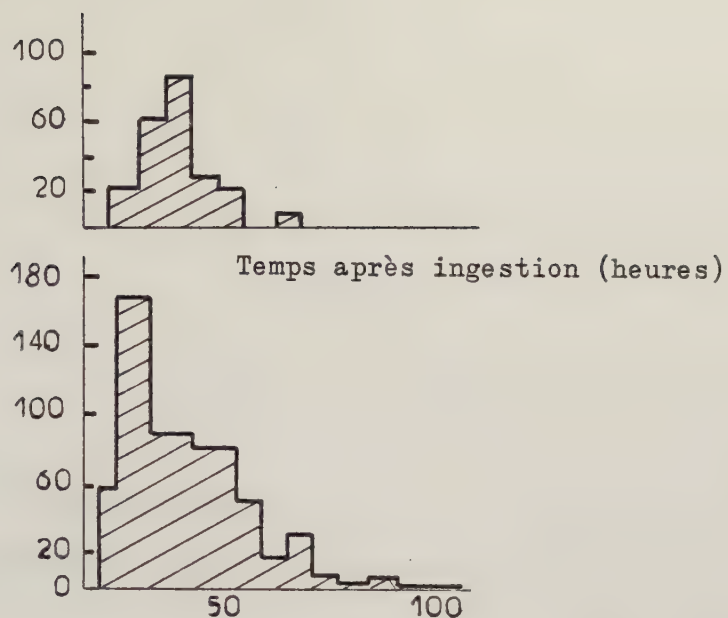
237 mg/l, 10 heures après l'ingestion dans un cas, et

360 mg/l, 23 heures après l'ingestion dans le second cas.

Selon cette étude encore : la quantité excrétée atteint son maximum 20 heures après l'ingestion pour 1 cas, 33 heures après l'ingestion pour le second ; on constate ensuite dans les deux cas une chute relativement brusque, et 70 à 90 heures après l'ingestion, on n'identifie plus dans l'urine d'amidopyrine ou de ses métabolites.

Il semble donc que la durée de l'excrétion n'est pas significativement plus élevée dans les surdosages que lors d'administration de doses thérapeutiques. Mais la concentration urinaire de la drogue semble beaucoup plus variable.

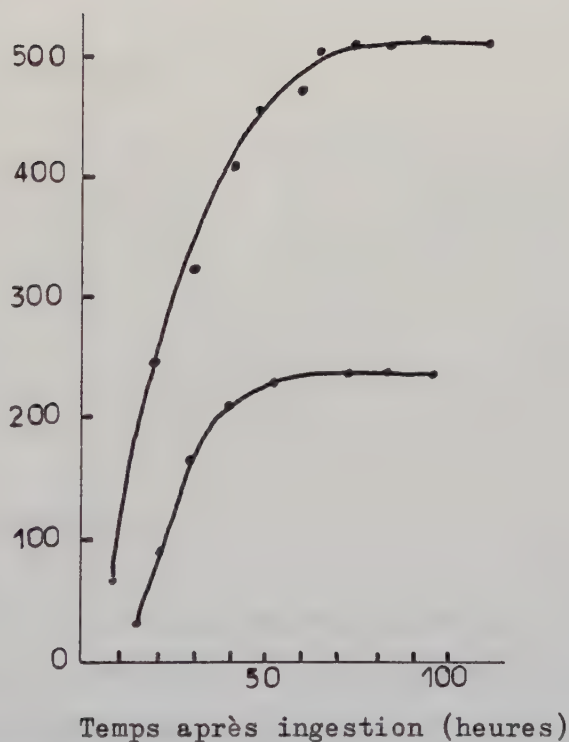
Excrétion
d'Amidopyrine
(mg)



Excrétion de l'Amidopyrine et de ses dérivés étudiée
sur deux cas d'intoxication chez des enfants par GELDMACHER.

Graphique 1

Excrétion
d'Amidopyrine
(mg)



Excrétion totale en représentation cumulative.

Graphique 2

IV - PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

=====

L'amidopyrine et la noramidopyrine ont sensiblement les mêmes propriétés, et seront traitées ensemble. Pour la commodité de l'exposé, nous utiliserons exclusivement le terme amidopyrine, pour les propriétés communes. En revanche, pour l'action sur les muscles lisses, nous utiliserons le terme de noramidopyrine, car cet effet est propre à cette molécule.

- Action antipyrétique

L'amidopyrine est moins antipyrétique que l'antipyrine, mais son mécanisme d'action reste le même : périphérique. Elle augmente les pertes par vasodilatation cutanée. Cette dernière apparaît, même si la température est normale : dans ce cas, les processus d'homéostasie interviennent pour rétablir l'équilibre. Elle n'influence donc pas la température des sujets normaux (24, 37, 112).

- Action analgésique

L'amidopyrine possède une action analgésique supérieure à celle de l'aspirine, en particulier sur les douleurs articulaires et les syndromes douloureux par irritation des racines ou des troncs nerveux. Cependant, elle est moins efficace que l'aspirine pour modifier la perception de la douleur, prenant son origine au niveau du système nerveux central. Son activité analgésique en cas de céphalée par exemple est légère ou absente, de toute manière inférieure à celle de

l'aspirine.

Son action s'exerce par dépression directe des centres hypothalamiques de la douleur et par action directe sur la conduction des fibres nerveuses (mise en évidence in vitro), elle est potentialisée par l'association avec une faible dose d'hypnotique.

L'amidopyrine n'est pas anti-inflammatoire ni uricosurique.
(24, 37, 112)

- action de la noramidopyrine sur les muscles lisses

L'expérimentation animale a démontré que la noramidopyrine n'avait pas une action spasmolytique périphérique, mais que son action bénéfique obtenue sur les coliques intestinales, néphrétiques ou hépatiques, était due à une coordination des actions analgésique centrale et régulatrice au niveau des centres végétatifs (60, 82).

V - PROPRIETES PHYSIQUES - MOYENS D'IDENTIFICATION ET DE DOSAGE

=====

A - AMIDOPYRINE (13, 66)

se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche.

Point d'ébullition de 107 à 109°.

Poids moléculaire : 231,29.

Solubilité : dans 20 fois son volume d'eau

"	2	"	"	"	d'éthanol
"	13	"	"	"	d'éther
"	1	"	"	"	de chloroforme.

Extractible par le chloroforme après légère acidification ou alcalinisation des liquides biologiques.

Moyens de caractérisation et de dosage :

CHROMATOGRAPHIE : a) sur papier (PECHTOLD) (74)

- . système des bases nitrogénées (CURRY-CLARK) (13).
localisation par lumière ultra-violette qui donne une fluorescence bleue foncée ; ou utilisation d'un réactif de localisation : pulvérisation de iodoplatinate qui donne une réaction faible.
- . STREET. localisation par lumière ultra-violette qui est absorbée ou utilisation d'un réactif de localisation : iodure de potassium amidon brome.

b) en couche mince - RANDERATH (78)

réactif de localisation : iodoplatinate acidifié qui donne une réaction positive.

c) en phase gazeuse (110)

peu utilisé à Lyon mais A. WINDORFER donne une méthode.

TESTS COLORES (13, 66) :

- . test au chlorure ferrique (solution aqueuse à 0,5 %)
donne une coloration violette
- . test de VITALI qui donne une coloration brun/brun orange.

ABSORPTION EN U.V. (dans l'acide sulfurique 0,1 N) :

maximum à 256 millicrons et minimum à 228 millicrons avec un pic à 242 millicrons.

ABSORPTION EN I.R. (disque de bromure de potassium)

les principaux pics sont : A 1660 - B 1315 - C 1126

B - NORAMIDOPYRINE (13, 15)

se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche.

Point d'ébullition à 172 °.

Poids moléculaire : 351,35.

Solubilité : dans 1,5 fois son volume d'eau

" 30 " " " d'éthanol

pratiquement insoluble dans l'éther et le chloroforme.

Moyens de caractérisation et de dosage :

CHROMATOGRAPHIE : a) sur papier (13, 15)

localisation par lumière ultraviolette ; donne une absorption. Réactif de localisation : pulvérisation de permanganate de potassium qui donne une forte réaction.

b) en couche mince - RANDERATH (78)

localisation par pulvérisation de iodoplatinate acidifié.

TESTS COLORES (13, 15)

- . test au molybdate d'ammonium qui donne un anneau rouge très pâle,
- . test au vanadate d'ammonium qui donne une coloration brune,
- . test au chlorure ferrique qui donne une coloration bleue virant au rouge,
- . test de VITALI qui donne une coloration brun clair/orange.

VI - DONNES CLASSIQUES SUR LA TOXICITE DE L'AMIDOPYRINE ET DE LA
NORAMIDOPYRINE UTILISEES A DOSES THERAPEUTIQUES DE MANIERE
PROLONGEE

=====

L'amidopyrine, le méthane sulfonate de noramidopyrine et ses dérivés ont des effets similaires. Le risque principal reconnu est la dépression de la moelle osseuse conduisant à l'agranulocytose. La notion de "terrain" paraît déterminante dans ce type d'accident thérapeutique, car lorsque l'amidopyrine était abondamment utilisée, en particulier dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu, certains jeunes malades ont reçu des doses phénoménales sans présenter de troubles, alors que d'autres présentaient des atteintes sévères.

Si on se réfère aux cas rapportés par LOTZE (63) :

- 222 g en 17 jours
- 447 g en 176 jours

et un cas de SCHOTTMULLER dans lequel, en 1 an et demi, ont bien été absorbés 3500 cp de 0,3 g, soit au total : 1050 g ;

- Toxicité hématologique (45, 76)

- a). L'agranulocytose et l'anémie aplasique sont des complications bien décrites des traitements par l'amidopyrine et les drogues apparentées (53). Chaque année, de nouveaux cas mortels sont décrits dans la littérature et nombreux sont ceux qui concernent des enfants.

En France, entre 1965 et 1976, 39 cas ont été publiés, dont 7 cas mortels.

- . La latence est variable, comprise entre 1 jour et 2 semaines après le début de l'exposition à l'amidopyrine.

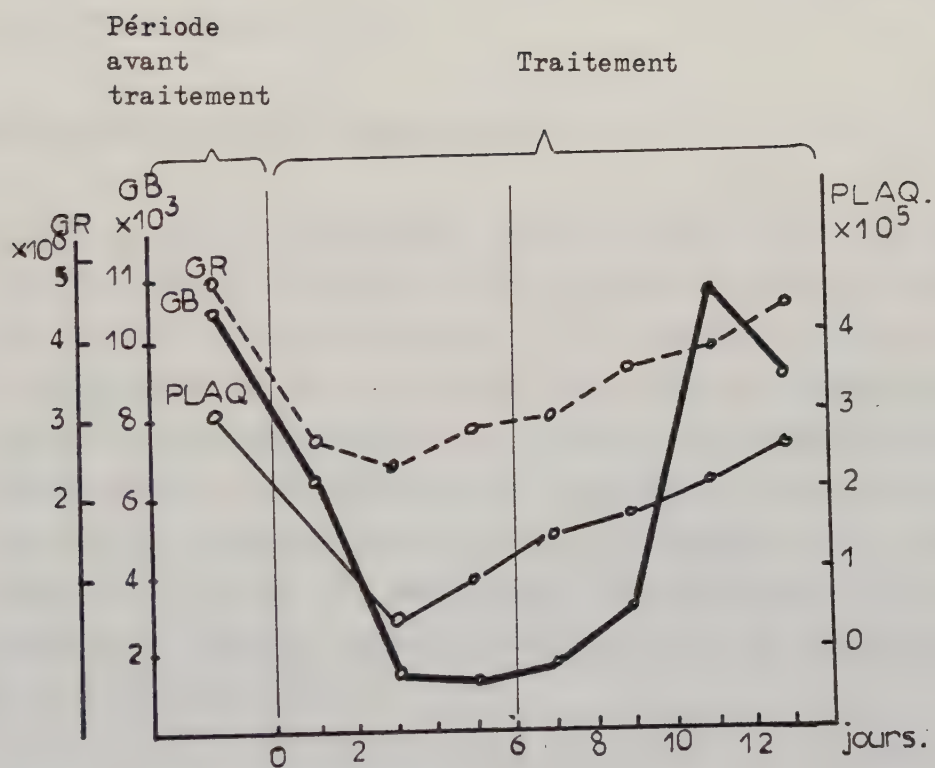
L'agranulocytose a généralement une évolution suraiguë avec une hyperthermie atteignant ou dépassant 40° et une prostration, accompagnées d'ulcérations oropharyngées sévères, d'accidents infectieux cutanés, muqueux, pulmonaires ou urinaires le plus souvent, et d'une insuffisance circulatoire aigüe. Dans le sang, l'agranulocytose est le plus souvent totale (21, 45, 69, 83), la guérison survient généralement, après une période de 10 à 12 jours, mais peut être très rapide. Pendant la récupération, il peut y avoir à l'occasion une réaction leucémoïde avec une leucocytose marquée, jusqu'à 50.000. La mort peut survenir malgré le traitement par les corticoïdes, les antibiotiques et des transfusions sanguines.

- . Cette agranulocytose est d'origine immuno-allergique.

Chez des individus sensibilisés, de petites doses test d'amidopyrine peuvent entraîner une chute rapide des leucocytes (88). MOESCHLIN et WAGNER ont observé une leuco-agglutination des leucocytes normaux par un sérum de sujet sensibilité à l'amidopyrine, le sérum étant prélevé au cours de la crise agranulocytaire. Malgré la confirmation de ces faits par de nombreux auteurs, la mise en évidence de leuco-agglutinines n'a pu être constatée que dans quelques cas (6, 67, 75, 86, 95).

Le risque d'agranulocytose est augmenté par la prescription simultanée d'autres médicaments hématotoxiques (antiépileptiques de la série des "diones", chloramphénicol, sulfamides) et chez les insuffisants rénaux.

En plus de la dépression de la série blanche, il y a souvent une aplasie érythrocytaire avec disparition des réticulocytes du sang périphérique. L'anémie ne survient pas en raison de la longue durée de vie des globules rouges. Une réticulocytose peut apparaître pendant la récupération, mais elle est généralement précédée par la réaction granulocytaire (89).



Graphique 3 : CINETIQUE DE L'ATTEINTE MEDULLAIRE APRES
INGESTION D'AMIDOPYRINE. GUERISON.

Le plus souvent, la production des plaquettes n'est pas affectée, mais des pancytopenies après utilisation d'amidopyrine ont été rapportées (21, 39, 94, 96).

- b). L'amidopyrine inhibe "in vitro" l'agrégation plaquettaire en présence d'ADP. Il ne semble pas que ce phénomène ait donné lieu à des manifestations cliniques avec lesquelles la relation soit strictement prouvée. Une hémorragie intestinale sévère pouvant être attribuée à cette cause a été décrite, mais la corrélation était loin d'être certaine (10).

- Amidopyrine et anomalies génétiques (45)

- a). Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (déficit en G6PD).
L'amidopyrine peut déclencher des épisodes hémolytiques variables chez les sujets déficients en G6PD : l'hémolyse peut être minime et asymptomatique, ou aller jusqu'à une destruction massive et brutale des globules rouges avec anémie sévère, hémoglobinurie et parfois anurie. Cette variabilité s'explique en partie par les importances relatives des déficiences enzymatiques et la dose de médicament utilisée. Une seule prise médicamenteuse suffit généralement pour produire l'hémolyse après un temps de latence court, de 24 à 72 h (44, 46).

- b). Porphyrie aigüe intermittente.

L'amidopyrine peut déclencher les manifestations de la porphyrie aigüe intermittente (douleurs abdominales, névrites périphériques, manifestations psychiques et émission d'urines rouge porto qui foncent en s'oxydant). Cette symptomatologie est due à une perturbation de la vitesse de synthèse des porphyrines (44).

- Toxicité rénale (76, 100)

- . L'amidopyrine peut être néphrotoxique (8). Elle a entraîné des

insuffisances rénales aiguës chez l'homme (3, 23), mais, le plus souvent, l'affection reste cliniquement latente et le diagnostic est donc tardif. Parmi les signes cliniques, la polyurie est le seul qui apparaisse avec une certaine fréquence ; il n'y a pas d'oedème, l'hypertension artérielle est rare ou modérée. Sur le plan anatomique, il s'agit d'une néphrite intersticielle (100).

Les premiers signes biologiques sont le défaut de concentration urinaire avec hyposthénurie et l'acidose hyperchlorémique avec atteinte précoce du pouvoir d'acidification du rein.

En cas de poursuite de l'intoxication, l'évolution se fait inéluctablement vers l'insuffisance rénale, grave, par néphrite intersticielle compliquée ou non de nécrose papillaire.

Si l'intoxication est interrompue avant le stade de grande azotémie, l'évolution peut se faire vers une stabilisation, voire une régression des troubles. Si cette interruption survient alors que la grande azotémie est déjà présente, l'évolution vers l'insuffisance rénale grave reste inéluctable (100).

Il semble qu'à l'heure actuelle les néphropathies aux analgésiques, et parmi eux, à l'amidopyrine, soient une des causes primordiales des nécroses papillaires (8, 100).

On a considéré que l'amidopyrine avait une action néphrotoxique directe.

- . Plus banales sont la protéinurie et l'hématurie microscopique qui ont été observées à la suite de surdosages chez l'adulte ou de l'administration de doses thérapeutiques chez l'enfant (61, 68, 100).
- . Depuis de nombreuses années, on discute le pouvoir qu'aurait l'amidopyrine de provoquer une rétention d'eau et de sel, mais si l'exploration de cet effet antidiurétique a été réalisée pour la phényl butazone, rien n'a été fait pour l'amidopyrine (26).

- Toxicité hépatique (76)

On a observé de manière sporadique des atteintes hépatiques lors d'accidents sanguins à l'amidopyrine (5, 61, 92) : des ictères de forme cholostatique (88) et, dans un cas, une forme cytolytique (67).

Par ailleurs, le foie peut être concerné lors des réactions généralisées d'hypersensibilité.

- Toxicité digestive (76)

Si la tolérance digestive est dans l'ensemble bonne, on a pu noter des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et même des gastrites chroniques pouvant être imputées à l'abus de mélanges contenant de l'amidopyrine (1, 20).

Une ulcération gastrique avec hémorragie a même été décrite (32).

La gastroscopie et la biopsie lors de ce type d'accident ont montré : des érosions hémorragiques, des hémorragies sous muqueuses ou des réactions inflammatoires simples (11, 32).

- Réactions allergiques et cutanées (45, 76).

- . L'amidopyrine et ses dérivés sont donc allergisants comme nous l'avons vu avec l'agranulocytose. En dehors de cet accident, on peut rencontrer différentes manifestations de l'allergie (58) : de l'urticaire simple, localisé, un oedème de Quincke (59), une maladie sérique, et même un choc gravissime survenant immédiatement au moment de l'absorption ou de l'injection de la drogue et pouvant entraîner la mort (41, 56; 59, 62, 73, 102).

Il est à noter qu'une réaction cutanée allergique intense a été observée dans un cas de surdosage en amidopyrine (69).

- . De nombreuses éruptions cutanées d'origine toxo-allergique, différentes de l'urticaire peuvent être observées :

- des éruptions fixes de type : morbilliforme, scarlati-
niforme, herpétiforme, bulleuse, noueuse, éryphemato
pigmentée (57, 72, 77, 99, 104, 114) ;

- des manifestations bulleuses disséminées : toxinides bulleuses simples, poussées évolutives de la maladie de DUHRING-BROCQ, érythèmes polymorphes toxi-médicamenteux avec la forme majeure fébrile du syndrome de STEVENS-JOHNSON, et enfin le syndrome de LYELL (21, 47, 54, 57, 85, 113).

Il reste enfin à citer l'aggravation des lésions du lupus Erythémateux Disséminé (57). La démonstration du rôle du médicament est souvent difficile à faire de manière formelle, car la fréquence des accidents graves rend évidemment impossible dans la plupart des cas les tests de réabsorption (57, 72, 73).

Le test de transformation lymphoblastique est une technique longue et délicate, mais sa fiabilité est satisfaisante. Le test de dégranulation des basophiles (test de SHELLEY) a de l'intérêt surtout dans les hypersensibilités de type immédiat (24). MAGIS et ses collaborateurs attribuent la spécificité allergisante de l'amidopyrine et de ses dérivés au noyau pyrazole(45).

Par ailleurs, un bronchospasme aigu peut être induit par l'amidopyrine, et plusieurs cas de décès par ce mécanisme ont été publiés (72, 96, 108).

- Réaction locale

L'amidopyrine et la noramidopyrine injectées en intra-musculaire peuvent entraîner des douleurs locales inhabituelles lors de ce type d'injection et des cas de nécrose tissulaire ont été enregistrés (12, 64).

- Atteinte Périnatale (45)

L'amidopyrine est susceptible d'augmenter les risques d'ictère nucléaire chez le nouveau né. En effet, certaines particularités biochimiques, propres à la période périnatale, rendent le nouveau né sensible aux nombreux agents thérapeutiques susceptibles de

provoquer une anémie hémolytique, et, parmi eux, l'amidopyrine (93).

- Rôle oncogène

Depuis la publication de LIJINSKY et EPSTEIN, on sait que la conjonction de trois facteurs : amines secondaires et nitrites en quantité suffisante, dans des conditions de pH acides (comme cela est réalisé dans l'estomac) ; aboutit à la formation de diméthyl-nitrosamine, molécule réputée cancérigène au moins chez le rat.

Or, un traitement prolongé par l'amidopyrine représente un apport notable d'amines secondaires ; lorsqu'on sait que, malgré la stricte réglementation sur leur utilisation, des nitrites sont absorbés tous les jours par l'alimentation (ingestion moyenne quotidienne évaluée à 1,5 mg aux U.S.A.), on peut estimer qu'une absorption répétée d'amidopyrine risque de favoriser la survenue d'un cancer.

- Problème des toxicomanies éventuelles

Aucune pharmaco-dépendance au sens strict du terme n'a été observée pour l'amidopyrine ou la noramidopyrine. Le seul problème qui peut être soulevé pour ces drogues est celui de l'angoisse de la reprise de la douleur chez les malades porteurs d'un syndrome algique persistant, qui peut conduire à abuser de ces médicaments à titre préventif.

- Les effets toxiques sur le système nerveux central

S'observent lors de surdosages, jamais lors d'utilisation à doses thérapeutiques.

VII - LES INTOXICATIONS PAR SURDOSAGE - REVUE DE LA LITTERATURE

=====

L'amidopyrine et la noramidopyrine sont identiques sur le plan pharmacologique et présentent une toxicité équivalente lors d'administrations prolongées à doses thérapeutiques ; en revanche, ces deux drogues ont des effets bien différents lorsqu'il s'agit d'intoxications aiguës par surdosage.

1/ Expérimentation animale

DEMOLE (17), qui a fait des études comparatives entre Amidopyrine et Noramidopyrine, a pu observer que :

- Il existe entre les deux drogues une différence très importante au niveau de la DL_{50} étudiée sur la souris par injection sous-cutanée :
 - . 0,25 g/kg pour l'amidopyrine
 - . 1,9 g/kg pour la noramidopyrine,soit un rapport de près de 1 à 8.
- la symptomatologie de l'intoxication par surdosage est différente :
 - a) avec l'amidopyrine, l'injection de la moitié de la DL_{50} ou des doses inférieures provoque un syndrome d'agitation dans lequel l'augmentation de la motilité est toujours associée à une rigidité en extension. Dans les crises convulsives agoniales, l'extension des membres domine toujours, et lorsque la mort survient, l'animal reste figé : membres

antérieurs étendus appliqués aux flancs, membres postérieurs en extension forcée, rappelant la grenouille intoxiquée par la Strychnine.

b) avec la noramidopyrine, l'injection de la DL_{50} provoque une symptomatologie fondamentalement différente : les souris se déplacent lentement, paraissent passives, somnolentes et finissent par dormir tranquillement, les yeux clos, la respiration ralentie. Si on les réveille, elles titubent et retombent dans leur torpeur. Une légère rigidité les gêne dans leur marche, elle reste peu apparente jusque dans la phase préagonale où surviennent des convulsions, semblables à celles qu'on observe chez les souris intoxiquées à l'amidopyrine.

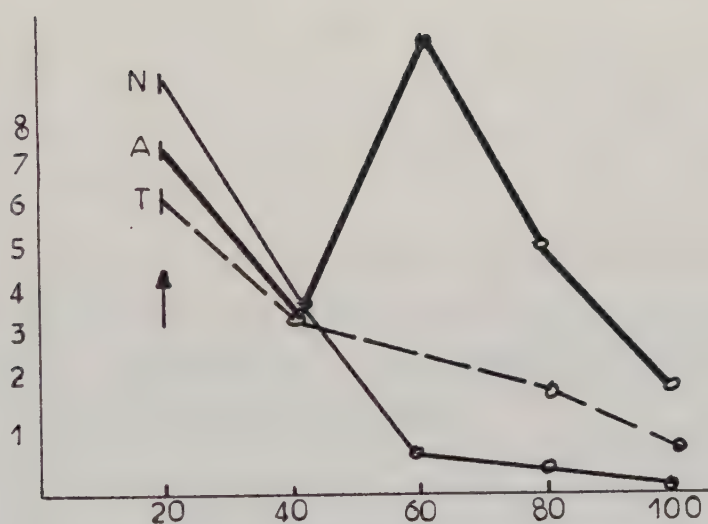
Par ailleurs, le délai de mort après administration de la DL_{50} est différent :

- 5 à 6 heures pour l'amidopyrine,
- 10 à 20 heures pour la noramidopyrine.

L'augmentation de la DL_{50} de 33 % induit la mort en 24 minutes avec l'amidopyrine, et en 5 heures avec la noramidopyrine.

Un élément également très intéressant, développé par l'auteur, est l'étude de l'action des deux drogues associées.

Il a observé à ce propos que l'injection simultanée de la DL_{50} d'amidopyrine et de noramidopyrine donnait lieu à une mortalité de beaucoup inférieure à celle de la moitié des animaux. Ce qui tend à démontrer que, loin de potentialiser leurs toxicités respectives, les deux drogues exercent un certain antagonisme, l'une vis à vis de l'autre, lors de l'administration unique d'une forte dose.



Graphique 4 : SELON DEMOLE : MISE EN EVIDENCE DE LA DIFFERENCE D'ACTIVITE MOTRICE ENTRE 3 LOTS DE SOURIS QUI ONT RECU :

- A - DL_{50} d'AMIDOPYRINE
- N - DL_{50} de NORAMIDOPYRINE
- T - TEMOINS.

2/ La Noramidopyrine

Aucune publication n'a pu être trouvée, concernant un ou plusieurs cas d'intoxication aiguë par surdosage en noramidopyrine. Les accidents publiés et observés lors d'une prise unique (41, 59, 62) : concernent des doses thérapeutiques et relèvent d'un mécanisme allergique.

Par ailleurs, des doses quotidiennes importantes de noramidopyrine : 15 g, ont été utilisées sans incident en clinique humaine.

3/ L'Amidopyrine

Malgré le large emploi de l'amidopyrine, les publications de cas d'intoxications aiguës par surdosage sont rares. Aucune publication sur ce sujet n'a été retrouvée dans la presse médicale française. Cependant, le nombre de cas décrits ne présage en rien du nombre de cas réels.

Nous avons retrouvé, dans toute la littérature, et depuis 1925, 28 publications, dont 26 qui font état de cas mortels. Parmi celles-ci, l'observation de NASILOWSKI (70) n'a pu être consultée ; nous ne ferons donc que la citer.

A - 25 publications qui rapportent 28 intoxications mortelles par surdosage en amidopyrine

Pour l'étude de la symptomatologie de l'intoxication, les cas mortels sont les plus riches en enseignements. Un premier bilan a été fait en 1958 par RAUSCHKE et BURGER qui ont recensé 18 intoxications mortelles. Depuis cette date, dix autres cas (plus ceux de NASILOWSKI) ont été publiés. Nous reprendrons brièvement l'histoire de chacun d'eux. Chaque cas décrit sera rapporté à son auteur.

1. GEILL - 1926 - (34)

Il concerne une jeune fille de 23 ans qui mourut environ une demi-heure après qu'on l'ait découverte. Elle avait absorbé une quantité indéterminée d'amidopyrine, afin de se suicider.

Le décès est survenu dans un tableau de coma avec convulsions, puis arrêt cardiaque. L'autopsie qui a été pratiquée, alors qu'aucune cause évidente de décès n'avait pu être reconnue, révéla la présence de 3 g d'amidopyrine dans 4 kg de viscères, et cela malgré un lavage gastrique post-mortem.

2. SCHNEIDER - 1931 - (87)

Il concerne un homme de 41 ans, qui mourut environ une demi-heure après avoir absorbé 16 g d'amidopyrine, et pour lequel nous possédons peu de renseignements : le décès a eu lieu alors que le malade était dans le coma et qu'il émettait de faibles plaintes.

3. WAGNER - 1931 (109)

Ce serait le premier cas de nature sûrement accidentelle : il concerne une femme de 41 ans qui, selon toute vraisemblance, aurait absorbé le PYRAMIDON^(R) par la bouche en le confondant avec un autre produit, ou bien en ignorant la toxicité de doses élevées. 0,1 g d'amidopyrine furent extraits des parois de son estomac, tandis que dans le reste des viscères, l'étude qualitative se montra positive.

4. SCHWARZACHER - 1933 (91)

Il concerne une femme de 33 ans qui aurait absorbé, dans le but de se suicider, une dose inconnue d'amidopyrine, et qui mourut 2 heures après l'ingestion, dans un tableau de : coma avec vomissements et convulsions.

5. VELTEN - 1937 (107)

C'est la dose connue, ingérée, la plus importante : 249 comprimés

à 0,1 g d'amidopyrine. La mort, en dépit d'une intervention rapide, survint environ une demi-heure après l'absorption. Il s'agissait d'une étudiante de 19 ans.

6. REUTER - 1938 (80)

C'est la dose mortelle (absolue et relative au poids), la plus faible : 0,25 g d'amidopyrine en comprimés.

Il s'agissait d'une fillette de deux ans qui mourut en quelques heures dans un tableau de mal convulsif. Il est probable que des facteurs surajoutés (comme l'hyperthermie) puissent expliquer le décès de cette enfant à une dose si faible : moins de 25 mg/kg.

7 et 8. SCHULZE-ALLEN - 1939 (90)

Nous possédons peu de précisions sur le cas de deux jeunes filles de 22 et 23 ans, qui se suicidèrent en absorbant une dose massive de PYRAMIDON^R.

9. BESSAU - 1942 (4)

Concerne un nourrisson de 7 mois, à qui on administra comme thérapeutique d'une gastro-entérite, un suppositoire de DITONAL-FORTE^R soit 0,9 g d'amidopyrine, correspondant à 72 mg/kg. Après 10 à 15 minutes, apparaît une hypertonie, puis des convulsions et une cyanose. Le décès survient 2 h 3/4 après l'ingestion.

A l'autopsie, 12 mg d'amidopyrine ont été retrouvés dans 143 g de viscères.

Selon VON ERCKELENS, l'Amidopyrine n'est pas la seule cause du décès de cet enfant.

10. VON ERCKELENS - 1949 (25)

Ce cas est exceptionnel par le mode d'administration. Un homme de 24 ans, souffrant d'une névralgie du trijumeau, se fit administrer un lavement d'une solution faite de 5 g d'amidopyrine, dissous

dans 1 litre d'eau. Deux minutes plus tard apparurent des mouvements tonico-cloniques, puis, après une courte rémission, à nouveau des mouvements convulsifs. Ensuite, un coma et une inefficacité cardiaque.

Le décès survint deux heures après le lavement.

11. NIXDORF - 1949 (71)

Dans le traitement d'une poliomyélite, chez un enfant de 21 mois, on administrait 0,25 g d'amidopyrine toutes les 3 heures. La dernière administration a consisté en un lavement avec 0,37 g d'amidopyrine. Au total, cet enfant avait reçu 3 g d'amidopyrine.

Quelques minutes après le lavement est apparu un état de mal convulsif, puis une insuffisance circulatoire.

Le décès a eu lieu soixante heures après le lavement.

12. HALLERMANN - 1951 (38)

Concerne un enfant de 14 mois à qui on administre comme traitement de la fièvre, à l'occasion d'une bronchite, deux suppositoires de DITONAL FORTE^R, soit $2 \times 0,9$ g d'amidopyrine, avec un intervalle de 5 heures $\frac{1}{2}$.

Cinq minutes après l'introduction du second suppositoire, apparaissent : des convulsions, un coma, une aggravation de l'hyperthermie et un collapsus.

Le décès survient 8 heures après l'administration du dernier suppositoire.

13. GÖSSNER - 1952 (36)

Concerne un enfant de 6 ans, à qui on donne par erreur du LUBISAN^R comme vermifuge à la place du sulfate de magnésie. Ingestion d'une dose orale unique de 3 g d'amidopyrine.

Presque immédiatement, l'enfant sombre dans le coma, convulse, se cyanose et décède 4 heures après l'ingestion.

14. DELL'ERBA - 1935 (16)

Concerne un nourrisson de 3 mois, auquel on administre comme antipyrétique dans une diarrhée : trois suppositoires à 0,5 g d'amidopyrine, dans un intervalle de temps de 8 heures.

Après le dernier suppositoire, apparurent des convulsions, une cyanose et une hypothermie.

Le décès survint 7 heures après la dernière administration.

15. DIENEMANN - 1953 (18)

Concerne un homme de 50 ans, qui reçut une injection intra-musculaire d'IRGAPYRIN^R. Cinq minutes après : accès convulsif, coma, apnée puis tachypnée, pouls rapide et filant. Le malade est placé sous ventilation assistée, il reçoit des analeptiques.

Le décès a lieu 3/4 d'heure après l'injection.

16. JANSCH - 1954 (51)

Concerne un nourrisson de 9 mois à qui on administre deux suppositoires de DITONAL^R contenant 0,65 g d'amidopyrine, dans un intervalle de temps de 12 heures.

Une demi-heure après le dernier suppositoire apparaissent : des convulsions, un coma, une apnée et une fibrillation ventriculaire.

Le décès survient dans un délai de 9 heures.

17. HEUBNER - 1954 (42)

C'est l'unique cas de nature homicide qui a été décrit.

Un jeune homme tua sa maîtresse en lui administrant un remède alcoolisé, dans lequel il avait dissous une forte dose d'amidopyrine. Les médecins légistes, qui s'occupèrent de ce cas, ont déduit qu'il ne pouvait s'être écoulé plus de 15 à 20 minutes entre l'absorption de la substance toxique et le décès.

18. FAZEKAS - 1957 (27)

Concerne un nourrisson de 8 mois, à qui on administre comme thérapeutique de la fièvre dans une otite moyenne, 0,7 g d'amidopyrine en 8 heures.

Trente minutes après la dernière dose, l'enfant présente : convulsions, cyanose, coma puis exitus.

19. SCHRÖDER - 1958 (89)

Concerne un nourrisson de 10 mois à qui on administra un suppositoire de DITONAL FORTE^R (0,8 g d'amidopyrine).

Presque aussitôt, il se mit à présenter des convulsions. Il fut ventilé avec de l'oxygène.

La mort survint 19 heures 30 après l'admission à l'hôpital, par fibrillation ventriculaire et oedème pulmonaire.

20. RAUSCHKE - 1958 (79)

Concerne un enfant de 2 ans et 8 mois, en bonne santé, qui ingurgita, pendant qu'il était sans surveillance : 8 pilules et demie d'un médicament utilisé par son père : CITOQUININE^R, soit 50 mg d'amidopyrine et 50 mg de quinine par comprimé, soit 0,42 g d'amidopyrine (à la dose de 0,42 g le sulfate de quinine peut être considéré comme dépourvu d'action toxique").

L'enfant fut pris rapidement de crampes douloureuses de l'estomac et fut capable de dénoncer un goût amer dans la bouche, en même temps qu'il attirait l'attention de ses parents sur la boîte de pilules. Puis il perdit connaissance et mourut une heure et demie après l'ingestion du médicament.

L'autopsie mit en évidence une hyperplasie lymphatique diffuse, un oedème cérébral, un oedème pulmonaire peu important et des signes d'inflammation trachéo-bronchique.

Il est possible qu'il y ait eu renforcement de l'action toxique par la quinine.

NASILOWSKI - 1961 (70)

Concerne l'intoxication mortelle de jeunes enfants par des des préparations à base d'amidopyrine.

21. SCHMIDLIN - MESZAROS - 1965 (84)

Concerne un garçon de 2 ans 3 mois qui, profitant d'un moment d'inattention de sa mère, avait absorbé 6 dragées d'OSADRIN^R et 2 dragées d'IRGAPYRIN^R soit au total : 1 g d'amidopyrine et 1 g de pyrazolone pour un enfant de 10 kg.

Bientôt apparurent : une cyanose importante, une hypertonie avec mouvements tonico-cloniques des extrémités, puis généralisés, une respiration irrégulière, un pouls filant.

L'enfant fut intubé, ventilé, et malgré cela, il mourut rapidement.

22 et 23. TOMASKEWSKA - 1965 (101)

Rapporte le cas de deux jeunes enfants :

- l'un, âgé de 2 ans, avait absorbé par accident classique : 8 dragées d'AMIDOCHIN^R, soit 4 g d'amidopyrine.

Après quelques instants, apparurent des convulsions qui rappelaient un accès épileptique, des troubles respiratoires et une perte de connaissance.

Le décès eut lieu une heure après l'ingestion du médicament.

- l'autre, âgé de 16 mois, avait absorbé, dans les mêmes conditions : 9 dragées, soit 4,5 g d'amidopyrine.

Deux heures après l'ingestion, les symptômes étaient identiques à ceux qu'avait présenté le premier enfant.

Malgré le traitement, l'enfant est mort 16 heures après l'ingestion, cumulant des troubles cardio-vasculaires et respiratoires.

24. IBE - 1967 (48)

Rapporte l'observation d'un enfant de 5 ans et 5 mois, en bonne santé, pesant 17 kg, qui avait avalé 18 comprimés d'IRGAPYRIN^R, soit 2,25 g d'amidopyrine et 2,25 de phénylbutazone.

Dix minutes après l'ingestion, il présentait des convulsions, une cyanose, puis perdit connaissance. Trente-cinq minutes plus tard, il est admis dans un service de réanimation où il fait un arrêt cardio-respiratoire, après 25 minutes. Il est aussitôt intubé, ventilé, et on entreprend un massage cardiaque transthoracique qui se révèle efficace sur le plan de la perfusion. L'évolution sera compliquée de troubles de la conduction pour lesquels on mettra en place une stimulation endocavitaire.

Malgré cela, l'enfant décédera 7 h 30 après l'ingestion du médicament, d'une complication de la réanimation.

25. TRONZANO - 1968 (103)

Rapporte le cas d'un nourrisson de 5 mois à qui fut administré, par confusion d'une forme pédiatrique avec une forme adulte de suppositoire : FARNIDONE ANTIHISTAMINIQUE^R, soit 0,5 g d'amidopyrine.

Trente minutes après l'introduction du suppositoire apparurent : des convulsions et des sueurs profuses.

Un lavage intestinal abondant fut alors pratiqué et l'enfant fut placé sous tente à oxygène.

Les convulsions ne cédèrent pas malgré le traitement, une cyanose apparut et l'enfant décéda 7 h 30 après l'introduction du suppositoire.

26. VOLKOV - 1973 (108)

Rapporte le cas d'un malade âgé de 57 ans, asthmatique, qui décéda après une introduction parentérale d'ANALGINE^R.

27. 28 . STAAK - 1973 (97)

Rapporte le cas de 2 nourrissons.

- le premier, âgé de 3 semaines, présentait une gastroentérite et reçut un suppositoire de SPASMO-CIBALGIN^R adulte, soit : 500 mg d'amidopyrine, 60 mg d'allobarbital et 40 mg de phosphate de codéine.

A l'entrée à l'hôpital, 7 heures après l'administration du suppositoire, il s'agit d'un nourrisson comateux qui présente :

- des mouvements tonico-cloniques,

- une cyanose,
- une fréquence respiratoire à 18/mn, un pouls à 180/mn, température 36°8,
- un ictère frappant,
- un érythème généralisé.

Par ailleurs :

- electrocardiogramme montre un bloc de branche droit incomplet,
- une acidose avec pH à 7,23.

Par la suite, la température descend à 32°7, et malgré une réanimation intensive, l'enfant meurt 40 heures après son admission à l'hôpital.

La vérification anatomique montre :

- un exsudat fibrineux dans la région sus - mésocolique droite,
- une nécrose de la muqueuse de la dernière anse grêle avec une perforation de la taille d'un dé à coudre et des souillures dans la cavité péritonéale,
- un résidu du suppositoire dans le gros intestin,
- une congestion de tous les viscères.

- le second, âgé de 5 semaines, présentait une hyperthermie et une constipation, il reçut un suppositoire d'OTIPYRIN^R, soit : 500 mg d'amidopyrine, 50 mg de secobarbital et 40 mg de phosphate de codéine.

Il est admis à l'hôpital environ 17 heures après l'introduction du suppositoire, et sa mère raconte qu'il a présenté dans l'heure qui a suivi l'administration : un état de coma avec persistance de mouvements au niveau des bras et des jambes (mouvements tonico-cloniques ?).

A l'entrée, il s'agit d'un nourrisson comateux qui présente :

- une aréflexie pupillaire et cornéenne avec persistance de réflexes ostéotendineux vifs et d'une réactivité spécifique violente,
- une cyanose,
- une respiration superficielle rapide, un pouls à 72/mn,

une température à 36°2,

- un abdomen dur sans péristaltisme évident,

Par ailleurs,

- acidose avec pH à 6,87,

- anémie importante.

Par la suite, après une phase d'accélération progressive du pouls, il fait un arrêt respiratoire aussitôt réanimé, puis une hypothermie. Il va subir une laparotomie qui sera interrompue en raison de son état général. L'enfant meurt 16 heures après son admission à l'hôpital.

La vérification anatomique a montré :

- souillures dans la cavité péritonéale,

- des anses intestinales recouvertes d'un enduit gris-jaune et accolés,

- un défaut de la muqueuse sigmoïdienne de la taille d'une pièce de 10 centimes et de nombreuses ulcérations non perforées dans la zone d'un gros fécalome.

- une nécrose de l'ensemble de la muqueuse du gros intestin,

- une congestion des viscères,

- un épanchement sanguin dans la cavité pleurale.

Dans ces deux observations, les drogues associées à l'amidopyrine ne semblent pas devoir être incriminées pour les symptômes graves, et encore moins l'issue fatale.

Sur ces 28 observations, on constate que :

. Les doses mortelles d'amidopyrine sont :

- chez les nourrissons, entre 0,5 et 1,5 g ;

- chez les enfants, entre 0,25 et 3 g ;

- chez les adultes, entre 5 et 25 g.

N°	AUTEUR	DOSE	AGE/SEXE	COMA	CONVULSIONS	CYANOSE	HYPER VENTILATION	AUTRES	DECES
9	BESSAU 1942	0,8g 72mg/kg	7 mois	-	+++	+	-		2h 3/4
12	HALLERMANN 1951	1,8g	4 m.	+	+++	-	-	Hyperthermie Collapsus	8h
14	DELL'ERBA 1953	1,5g	3 m.	-	+++	+	-	Hypothermie	7h
16	JANSCH 1954	1,3g	9 m.	+	+++	-	-	Apnée Fibrill. Ventricul.	9h
18	FAZEKAS 1957	0,7g	8m.	+	+++	+	-		90 mn
19	SCHRODER 1958	0,8g	10 m.	-	+++	-	-	Fibrill. Ventricul Oedème pulmonaire	20h
25	TRONZANO 1968	0,5g	5 m.	0	+++	+	0	Sueurs	7h 1/2
27	STAAK 1973	0,5g 111mg/kg	3 sem.	+	++	+	0	Erythème - Ictère Hypothermie	40h
28	STAAK	0,5g	5 sem.	++	+	+	+		33h

- signifie que nous ne possédons aucune donnée sur le symptôme étudié
o signifie que le symptôme étudié n'était pas présent chez le malade

TABEAU I : INTOXICATIONS MORTELLES PAR SURDOSAGE EN AMIDOPYRINE
NOURRISSONS (jusqu'à 12 mois)

N°	AUTEUR	DOSE	AGE/SEXE	COMA	CONVULSIONS	CYANOSE	HYPER VENTILATION	AUTRES	DECES
6	REUTER 1938	0,25 g	2 ans	-	++++	-	-	Hyperthermie	-
11	NIXDORF 1949	3g	2 a.	-	++++	-	-	Insuffisance circulatoire	60 h
13	GOSSNER 1952	3g	6 a.	+	+++	+	-		4 h
20	RAUSCHKE 1958	0,45 g	2 ans 8m	+	-	-	-	Crampes d'estomac	1h $\frac{1}{2}$
21	SCHMDLIN 1965	1g 0,1g/kg	2 ans 3m	+	++	+	o	Respiration Irrégulière, Collapsus	-
22	TOMASKEWSKA 1965	4g	2 ans	+	+++	o	-	Troubles respiratoires	1 h
23	TOMASKEWSKA 1965	4,5 g	16 mois	+	+++	o	-	Troubles respiratoires, collapsus	16 h
24	IBE 1967	2,25 g 132mg/kg	5 ans 5m	+	+++	+	o	Arrêt cardiaque	7h $\frac{1}{2}$

TABIEAU II : INTOXICATIONS MORTELLES PAR SURDOSAGE EN AMIDOPYRINE
ENFANTS de plus de 1 an (jusqu'à 15 ans)

N°	AUTEUR	DOSE	AGE/SEXE	COMA	CONVULSIONS	CYANOSE	HYPER VENTILATION	AUTRES	DECES
1	GETILL 1926	-	23 ans	+	+++	-	-		-
2	SCHNEIDER 1931	16 g	41 ans	+	-	-	-		-
3	WAGNER 1931	-	41	-	-	-	-		-
4	SCHWARZACHER 1933	-	33	+	+++	-	-	Vomissements	2 h
5	VELTEN 1937	24,9g	19	-	-	-	-		$\frac{1}{2}$ h
7	SCHULZE 1939	-	22	-	-	-	-		-
8	SCHULZE 1939	-	23	-	-	-	-		-
10	VON ERCKELENS 1949	5 g	24	+	+++	-	-	Arrêt cardiaque	2 h
15	DIENEMANN 1953		50	+	+++	+	+		$\frac{3}{4}$ h
17	HEUBNER 1954	-		-	-	-	-		20 mn
26	VOLKOV	-	57	-	-	-	-		

TABEAU III : INTOXICATIONS MORTELLES PAR SURDOSAGE EN AMIDOPYRINE
ADULTES (après 15 ans)

- . Dans 9 cas, il s'agit de nourrissons de moins de 1 an pour lesquels il y a eu surdosage thérapeutique.
- . Dans 8 cas, il s'agit d'enfants de plus de 1 an et de moins de 6 ans ; pour 2 d'entre eux, il y a eu surdosage thérapeutique, pour 1 il y a eu erreur de médication, pour les 5 autres, il s'agit d'une intoxication accidentelle.

Donc, dans 17 cas mortels sur 28, il s'agit d'enfant de moins de 6 ans, soit 60,7 %. D'une manière générale, le pourcentage des intoxications chez l'enfant de moins de 9 ans, par rapport au nombre total d'intoxications de toute la population est de 36,5 % (30).

On peut donc admettre une gravité particulière de l'intoxication par surdosage en amidopyrine chez le nouveau-né et le jeune enfant.

B - 2 publications qui rapportent 16 intoxications par surdosage en amidopyrine, dont l'évolution a été favorable

1. IVADY - 1970 (49)

Rapporte le cas de 15 nourrissons ou jeunes enfants âgés de 3 mois à 5 ans qui firent tous des convulsions après l'administration d'une dose importante d'amidopyrine par voie rectale.

- dans 8 cas, il s'agissait d'enfant en bonne santé à qui on administra cette thérapeutique à titre de prophylaxie de la température après une vaccination ;
- dans 1 cas, il y eut confusion avec un suppositoire de glycérine ;
- dans 6 cas, il s'agissait d'une thérapeutique antipyrétique.

Chez les 15 jeunes malades, 10 à 15 minutes après l'introduction du suppositoire, apparurent des spasmes musculaires et des

accès convulsifs qui se répétèrent sur une durée de 1/2 à 4 heures, selon les malades.

Ces convulsions cédèrent bien aux traitements habituels : barbituriques, sulfate de magnésium, ou cocktail lytique sauf dans un cas, et le malade subit alors une exsanguino-transfusion qui lui a certainement sauvé la vie car il avait absorbé une dose de 200 mg/kg d'amidopyrine. Ce malade présentait en plus un urticaire généralisé, des troubles graves du rythme respiratoire et une anurie (pendant 16 heures). Les autres enfants ne présentaient que des symptômes mineurs qui accompagnaient les convulsions :

- signes digestifs avec douleurs épigastriques et vomissements,
- signes neurosensoriels : céphalées, bourdonnement d'oreille, vertiges.

TABLEAU IV : 15 NOURRISSONS OU JEUNES ENFANTS AYANT
PRESENTE DES CONVULSIONS APRES ABSORPTION
D'UNE FORTE DOSE D'AMIDOPYRINE

Nº	Age	Poids	Dose en mg/kg
1	3 M	5,3	120
2	5 M	6,15	110
3	5 A	17,5	50
4	8 M	8,9	75
5	20 M	10,7	100
6	3 M	5,7	130
7	7 M	6,8	100
8	5 M	5,5	160
9	7 M	10,5	70
10	4 M	7	200
11	4 M	6,1	100
12	3 M	4,75	130
13	3 A	12,5	50
14	13 M	9	70
15	10 M	8	80

2. WINDORFER - 1973 (111)

Rapporte le cas d'un enfant de 18 mois qui a avalé 14 dragées d'IRGAPYRINE^R, soit 1,75 g d'amidopyrine et 1,75 g de phényl butazone pour un poids de 13,5 kg.

30 minutes après l'ingestion, l'enfant est comateux, puis, à la suite du lavage gastrique pratiqué une heure après, il est pris de convulsions généralisées.

A son admission à l'hôpital, 2 heures après la prise des dragées, l'enfant est comateux, avec une faible réaction des pupilles à la lumière, une areflexie, une absence de réaction à la douleur. Il présente des accès convulsifs généralisés. Une tachypnée et une tachycardie à 160/mn.

Les convulsions ont bien cédé au Diazepam IV, l'enfant a reçu une perfusion de bicarbonate de sodium pour son acidose sanguine et a subi une exsanguino-transfusion qui a commencé 4 heures après l'ingestion des comprimés.

A la fin de l'exsanguino-transfusion, l'enfant se réveille. Les enzymes, les électrolytes et les substances sériques témoins de la fonction rénale ont toujours été normaux.

- En conclusion :

16 cas de surdosage en amidopyrine chez des enfants de 3 mois à 5 ans, qui ont tous présenté des accès convulsifs dans un délai bref après la prise du médicament, moins d'une demi-heure. 14 enfants ont guéri avec un traitement symptomatique des accès convulsifs. 2 enfants ont subi une exsanguino-transfusion.

C - Etude des symptômes du surdosage en amidopyrine

Après l'étude de l'ensemble des observations retrouvées dans

la littérature, nous pouvons présenter l'ensemble des signes cliniques habituellement rencontrés dans ce type d'intoxication ;

- la symptomatologie fondamentale consiste, dans tous les cas où les signes cliniques sont décrits, en des phénomènes d'excitation des centres corticaux et sous-corticaux, semblables à ceux qu'on observe dans l'intoxication à la Strychnine : spasmes musculaires, contractures, convulsions, qui apparaissent dans un délai court, généralement inférieur à 30 minutes et qui peuvent évoluer vers une contracture généralisée et un véritable état de mal convulsif.
- vient ensuite, quelquefois en même temps, ou encore précédant les convulsions : un état de coma le plus souvent aréactif avec mydriase et areflexie.
- des troubles respiratoires, le plus souvent à type de tachypnée ou de rythme de CHEYNE-STOCKES. On note également deux cas d'oedème pulmonaire.
- Une insuffisance cardio-vasculaire grave avec cyanose des extrémités. L'issue fatale se faisant soit par arrêt cardio-respiratoire brutal et irréversible, soit dans un tableau de collapsus. La cyanose, signe très fréquemment retrouvé, n'est pas à rattacher dans ce cas à une methemoglobinémie (sauf dans les associations médicamenteuses avec la phénacétine par exemple), elle est due à l'état de choc.
- des troubles de la régulation thermique dans le sens de l'hypo ou de l'hyperthermie.
- des vomissements et des douleurs digestives.
- on trouve de manière moins fréquente :
 - . des signes neurosensoriels : céphalées, bourdonnements d'oreilles, vertiges ;

- . une asthénie, des nausées ;
- . une dépression, une sensation d'angoisse (19) ;
- . une hypersudation ;
- . des signes cutanés : exanthème, urticaire ;
- . une oligoanurie transitoire ;
- . une glycosurie possible qui serait due à une hyperglycémie avec hypoglycémie à la suite (observations animales de FAZEKAS) (29) ;
- . une albuminurie avec ou sans hématurie microscopique, transitoire. Se voit surtout chez l'enfant.

D - Données nécropsiques

D'après VON ERCKELENS avec lequel s'accordent, du reste, tout à fait les autres auteurs, les troubles rencontrés le plus fréquemment sont : (25)

- les hémorragies sub-séreuses importantes
- la congestion des viscères
- la fluidité du sang
- la dilatation aigüe des cavités cardiaques
- la vasodilatation veineuse et capillaire.

Mais dans les deux cas rapportés par STAAK(97), on trouve des perforations intestinales (sigmoïdienne et de la dernière anse grêle), avec une altération nécrotique de la muqueuse plus ou moins étendue. Dans ces deux cas, l'existence de troubles digestifs antérieurement à la prise du suppositoire peut faire évoquer l'installation d'une affection indépendante de la drogue ou seulement aggravée par elle. Cependant, l'état général des deux enfants était conservé avant l'absorption de la drogue qui a marqué l'apparition de symptômes graves.

Cependant, on ne peut pas retenir de manière formelle, sur deux observations seulement (alors que nous en avons trouvé 17 pour des enfants de moins de 6 ans), la responsabilité de l'amidopyrine dans le déclenchement d'altérations sévères de la muqueuse intestinale. Mais le doute doit subsister, et en cas de syndrome abdominal dans ce type d'intoxication, il faudra savoir évoquer une perforation intestinale.

E - Les observations ou les hypothèses qui permettent d'expliquer le mécanisme de l'intoxication par surdosage amidopyrine sont les suivantes :

=====

- Pour l'action sur le système nerveux central.

Selon IVADY (49), le mécanisme convulsivant de l'amidopyrine est le même que celui de l'hyperthermie, tout au moins chez le jeune enfant, et il semble que : hyperthermie et surdosage en amidopyrine ajoutent leur action convulsivante.

Une expérimentation sur les souris a permis de mettre en évidence que la DL_{50} d'amidopyrine s'abaissait de manière significative au fur et à mesure que la température des sujets soumis à l'essai était plus élevée (49).

Le même auteur, sur deux séries de jeunes malades qui sont entrés dans son service pour convulsions hyperthermiques, montre que l'administration d'amidopyrine à dose thérapeutique facilite la naissance de convulsions hyperthermiques chez les malades qui ont des atteintes prédisposantes ; dans ce cas, anomalies à l'électro-encéphalogramme ou rachitisme.

On peut tout de suite conclure que l'amidopyrine n'est pas le médicament de choix de l'hyperthermie du nourrisson (19, 50).

- Pour l'insuffisance circulatoire.

Cette insuffisance circulatoire est à la fois cardiaque et périphérique (103).

- cardiaque, car l'amidopyrine a un effet toxique probable sur le myocarde.

Cette hypothèse est soulevée par IBE (48) à la suite de l'étude des électro-cardiogrammes du jeune malade de 5 ans, réanimé pendant près de 7 heures.

En effet, on constate initialement que l'arrêt circulatoire est dû à une fibrillation ventriculaire, que l'auteur explique par l'action conjuguée de : l'acidose mixte (gazeuse et métabolique) avec pH à 6,90 et de l'hypoxémie aigüe. Cette explication est étayée par un tracé électro-cardiographique, après réduction de la fibrillation, avec des troubles de la conduction intra-ventriculaire de type hyperkaliémie.

Secondairement, après réduction de l'acidose par le bicarbonate de sodium, il persistait un bloc auriculo-ventriculaire, et l'échappement ventriculaire n'étant pas suffisant pour entretenir une perfusion correcte, il fut décidé de mettre en place un pace-maker.

Alors que : - l'acidose était compensée (pH : 7,47),

- les gaz du sang avaient des valeurs normales (pO_2 115, pCO_2 35),

- les troubles de la conduction intraventriculaire avaient disparu (aspect fin du QRS)

- il persistait seulement un léger sous-décalage de ST,

- on était à l'origine en présence d'un myocarde sain ;

il persistait un bloc auriculo-ventriculaire complet avec rythme d'échappement à 24/mn. C'est cet argument que l'auteur retient pour avancer l'hypothèse d'une toxicité directe de l'amidopyrine sur le myocarde, tout au moins sur la conduction auriculo-ventriculaire, étant donné que les troubles antérieurement décrits pouvaient être rattachés aux perturbations de l'équilibre acide/base.

-périphérique,

Deux mécanismes sont proposés pour expliquer cette action :

- selon RAUSCHKE et BURGER, il se produirait un spasme des muscles lisses, donc une vasoconstriction au niveau des artérioles, métartérioles et sphincter précapillaire responsable d'un état de vacuité du lit capillaire ; donc générateur d'hypoxie (78).
- selon FAZEKAS, l'histamine libérée par les cellules lésées par la drogue entraînerait une vaso-dilatation périphérique directement (28).

Dans la première hypothèse, il s'agit de la perturbation initiale habituellement observée dans les états de choc, de quelque origine qu'il soit, et causée par la réponse adrénosympathique à l'agression.

La seconde hypothèse pose le problème d'une éventuelle cytotoxicité directe de l'amidopyrine à forte dose.

- Pour les troubles de l'équilibre acide/base et les perturbations de la gazométrie sanguine.

Les auteurs donnent peu de précisions : ce que nous connaissons :

- ce sont d'abord les expériences d'IVADY (49) - 3 séries de lapins recevant d'abord toutes 0,3 ml/kg de PYRAGO, puis 150 mg/kg d'amidopyrine, pour 2 séries, la troisième servant de témoin. Les mesures qui ont été faites sont : la $p\text{CO}_2$, l'excès de base, et le CO_2 total.

Ces expériences n'ont pas mis en évidence un écart significatif des paramètres entre les lots ayant reçu de l'amidopyrine et le lot témoin.

Ce qui tend donc à prouver que de fortes doses d'amidopyrine n'ont pas d'action directe sur l'équilibre acide/base.

- ce sont ensuite les observations de IBE, STAAK, TRONZANO et WINFORFER qui décrivent une acidose importante, mixte lorsque cela est précisé. Dans ces cas, il s'agit de malades graves (seul le malade de WINDORFER a survécu, mais c'est le seul à avoir reçu une exsanguino-

transfusion) qui présentaient : des convulsions, des troubles du rythme respiratoire, et un état de choc. Ce qui suffit à expliquer les désordres observés.

Aucune mention n'est faite d'une éventuelle action directe de fortes doses d'amidopyrine sur la circulation pulmonaire.

VIII - EXPERIENCE DU CENTRE ANTI-POISONS DE LYON : APPELS CONCERNANT LES
INTOXICATIONS PAR DES SPECIALITES CONTENANT DE L'AMIDOPYRINE OU DE
LA NORAMIDOPYRINE

=====

Pour cette étude, nous avons utilisé le système informatique des HOSPICES CIVILS DE LYON qui nous a permis de mettre rapidement en évidence les dossiers d'appel au Centre Anti-Poisons de Lyon, qui concernaient les médicaments dont l'énumération a été faite ; sur une période allant du 1er janvier 1973 au 31 août 1976.

1/ - Motifs d'exclusion de l'OPTALIDON^R.

L'OPTALIDON^R est une spécialité très originale qui associe un barbiturique d'action intermédiaire, de l'amidopyrine et de la caféine dans la proportion respective de 2-5 et 1, réalisant un mélange très différent de tous les autres antalgiques. L'inégale rapidité d'action des composants de ce médicament explique la séméiologie en deux temps, bien particulière, des intoxications par surdosage en OPTALIDON^R, dans laquelle les effets propres de l'amidopyrine n'apparaissent pas.

ROMAGNY a bien décrit cette symptomatologie (81) : après une courte latence, une phase d'excitation de durée très variable (un quart d'heure à 12 heures), qui est due principalement à l'effet de la caféine ; à laquelle succède une phase de dépression qui est la phase "barbiturique" de l'intoxication.

Il faut noter enfin qu'au-delà de l'originalité pharmacodynamique et clinique, les intoxications par l'OPTALIDON^R possèdent un caractère épidémiologique exceptionnel.

En ce qui nous concerne, nous avons recensé 424 intoxications par cette spécialité sur la période définie, soit 3,7 % de l'ensemble des intoxications médicamenteuses, soit encore 2 fois plus que l'ensemble des intoxications par les autres spécialités contenant de l'amidopyrine ou de la noramidopyrine, alors que l'OPTALIDON^R vient au troisième rang dans la vente des analgésiques contenant de l'amidopyrine, ce qui représente moins de 0,1 % de la vente globale des médicaments.

2/ - Données globales

Le nombre global, à l'exclusion des appels concernant les intoxications par l'OPTALIDON^R est de 214. Pendant cette période, le nombre total des appels concernant les intoxications médicamenteuses a été de 11384.

La proportion est donc de 1,9 % alors que les spécialités qui nous intéressent représentent 0,6 % de la vente globale de médicaments en officine. Ce qui permet de faire une première remarque sur la grande fréquence des intoxications par ces spécialités.

D'après les statistiques de M. GAULTIER et COLL -1966 (33), les analgésiques non salicylés comprenant des spécialités à base d'amidopyrine, de noramidopyrine, phénacétine et colchicine principalement représentent 2,5 % des intoxications médicamenteuses aiguës.

Le chiffre de 1,9 % paraît donc tout à fait comparable à cette statistique, étant donné qu'une part des spécialités que nous avons recherchées contiennent de l'amidopyrine, de la noramidopyrine et de la phénacétine.

3/ - Etude de la répartition des appels

a) Répartition des appels en fonction du sexe et de l'âge (graphique 5)

- en fonction du sexe de l'intoxiqué

masculin	: 72	soit 34 %
féminin	: 140	soit 65 %
non codés	: 2	

Ces résultats ne sont pas conformes aux chiffres habituellement cités ; si nous nous référons à la thèse de P. FRANTZ (30) :

masculin	: 45,24 %
féminin	: 53,62 %

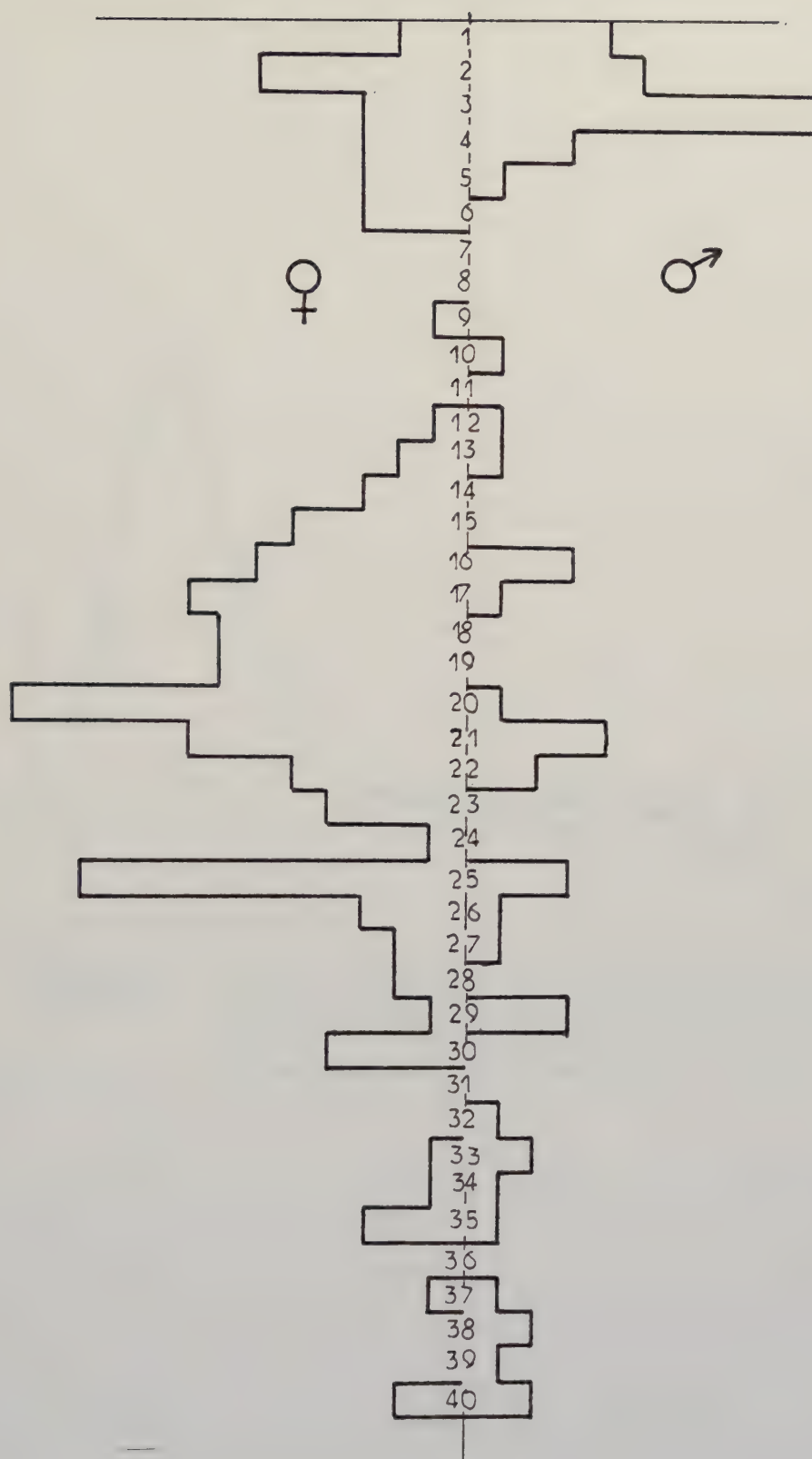
donc, un écart de plus de 10 %.

Par contre, on trouve une prédominance inverse du sexe de l'intoxiqué chez l'enfant de moins de 3 ans qui est bien décrite par les auteurs parisiens ; le petit garçon s'intoxique plus souvent que la petite fille, en raison peut-être d'une turbulence plus importante.

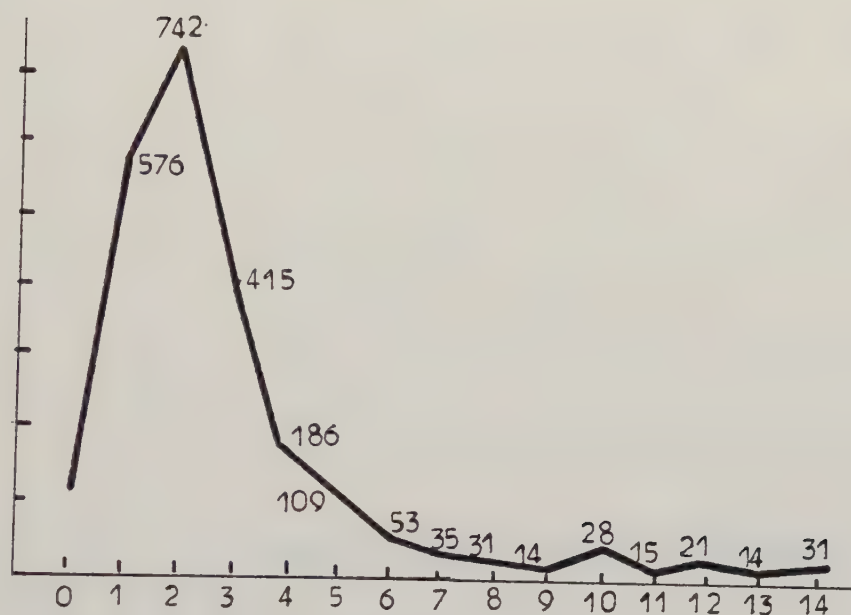
- En ce qui concerne la répartition en fonction de l'âge, nous trouvons les pics aux mêmes âges que dans le travail de P. FRANTZ :

- . dans les cinq premières années de la vie avec un maximum dans la deuxième et la troisième année ;
- . entre 15 et 30 ans avec un maximum dans la vingtième et la vingt et unième année.

Nous pouvons nous référer encore à un travail du Centre Anti-Poisons de Paris sur les intoxications accidentelles chez l'enfant qui présente une courbe à maximum dans la troisième année, avec une pente ascendante plus faible que la pente descendante, très marquée dans la quatrième année (graphique 6), cette observation se retrouvant sur nos graphiques (22).



Graphique 5 : REPARTITION DES APPELS EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE,
JUSQU'A 40 ANS.



Graphique 6 : INTOXICATIONS CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 15 ANS.

NOMBRE D'INTOXICATIONS EN FONCTION DE L'AGE.

d'après EFTHYMIU ML, GAULTIER M, CONSO F.

b) Répartition en fonction de l'âge et du type de l'intoxication (graphique 7)

met en évidence :

- que l'erreur thérapeutique est pratiquement seule en cause dans la première année ;
- alors que dans la seconde et la troisième année, c'est l'intoxication accidentelle, c'est-à-dire l'absorption par un enfant d'un médicament à sa portée, qui est pratiquement seule en cause;
- que la première intoxication volontaire se voit à 13 ans et que c'est ce type d'intoxication qu'on rencontre pratiquement toujours entre 15 et 30 ans.

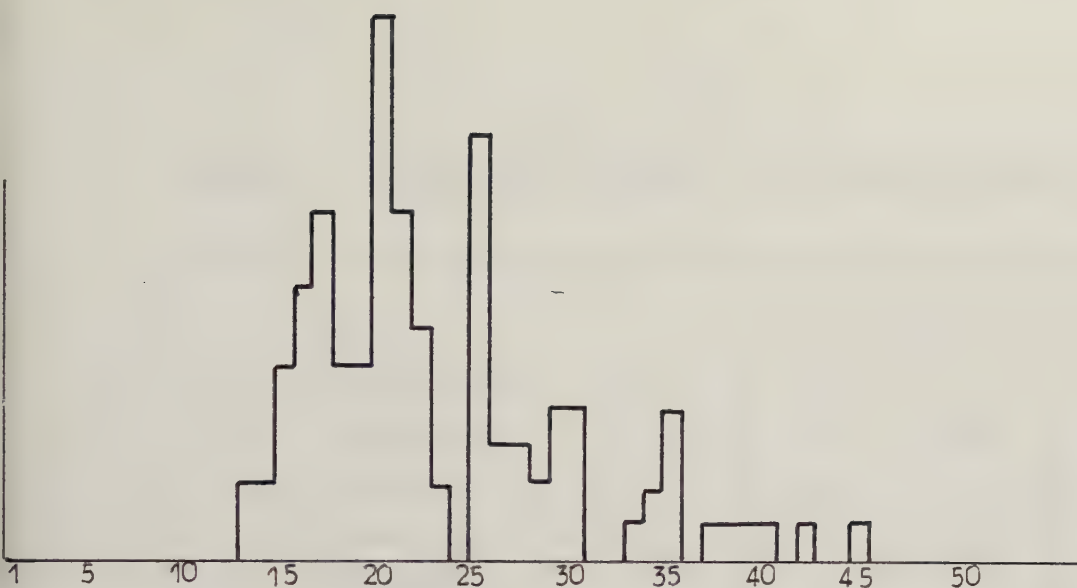
c) Répartition en fonction du médicament ingéré (tableau V)

La liste des médicaments pour lesquels le Centre Anti-Poisons a reçu des appels est très réduite par rapport à la liste globale des médicaments contenant de l'amidopyrine et de la noramidopyrine. La liste globale comporte 114 noms de spécialités, celle des médicaments concernés par les appels, seulement 23.

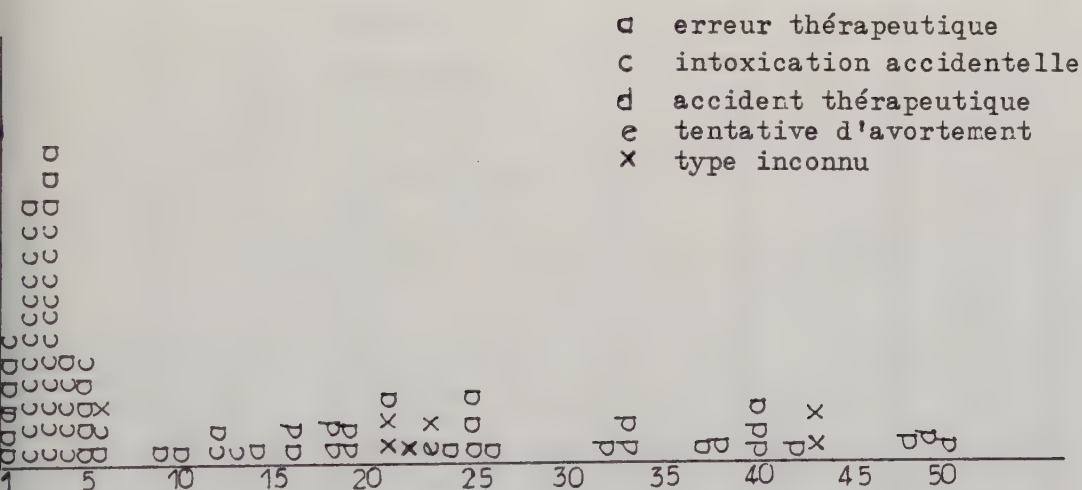
Les spécialités concernées par les appels sont les plus fréquemment vendues, la répartition des appels à l'intérieur de cette liste réduite est approximativement proportionnelle à la répartition des ventes pour ces mêmes produits (graphique 8).

4/ - Etude du caractère de gravité des intoxications

Sur les 214 intoxications présentées, nous possédons des renseignements concernant l'évolution de l'intoxication pour 178 malades, soit 83 %. Dans tous ces cas, l'évolution a été simple vers la guérison.



Répartition des surdosages par tentatives de suicide en fonction de l'âge.



Répartition des surdosages pour les autres types d'intoxication.

Graphique 7 : DIFFERENTS TYPES D'INTOXICATIONS EN FONCTION DE L'AGE

TABEAU V : REPARTITION DES APPELS SELON LES SPECIALITES RECENSEES

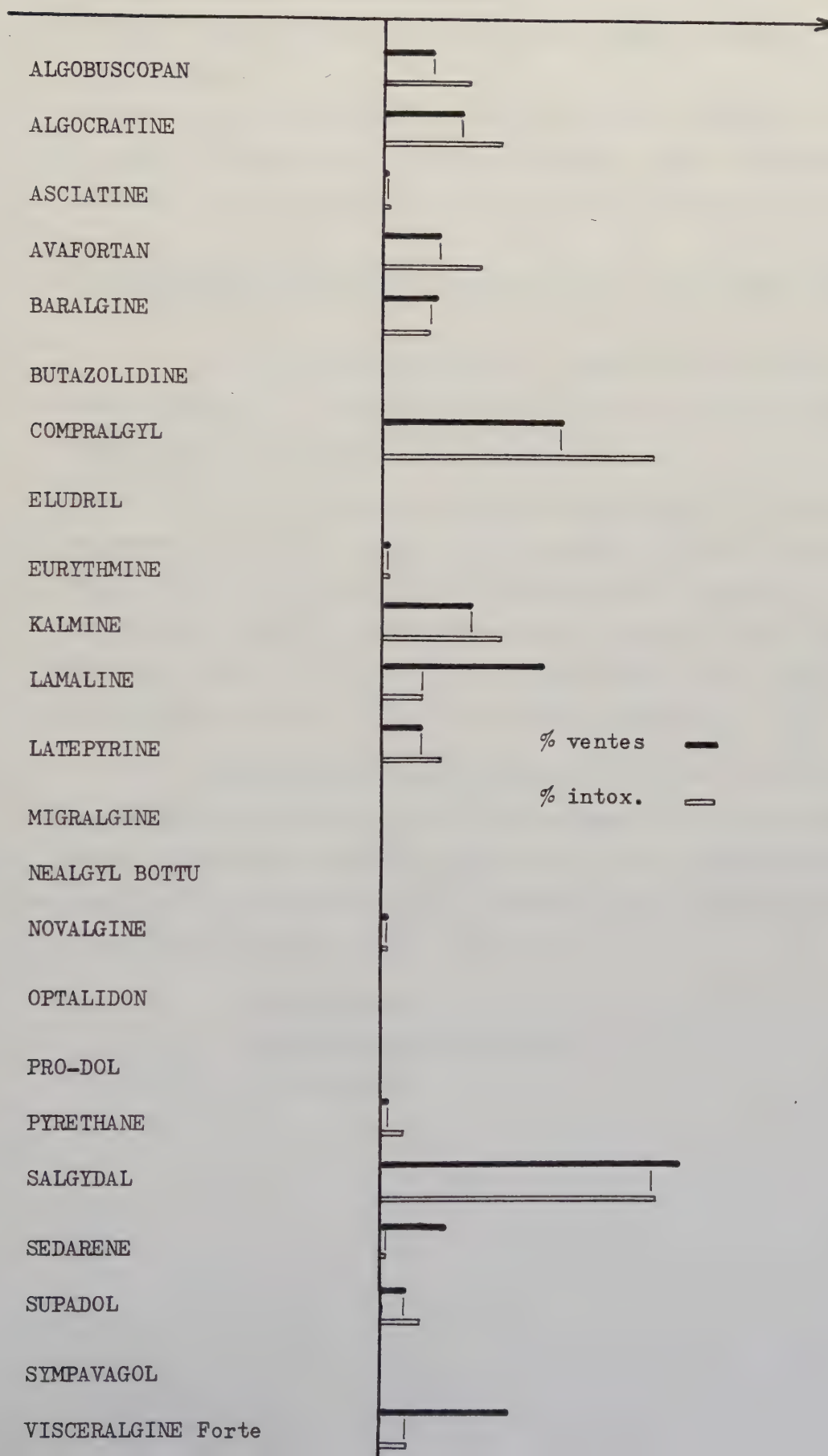
	1	2	3
1. ALGOBUSCOPAN	13	3	1
2. ALGOCRATINE	18	6	4
3. ASCIATINE	1	0	0
4. AVAFORTAN	15	3	2
5. BARALGINE	7	3	2
6. BUTAZOLIDINE à l'amidopyrine	1	0	0
7. COMPRALGYL	42	6	1
8. ELUDRIL	9	0	0
9. EURYTHMINE	1	0	0
10. KALMINE	18	7	6
11. LAMALINE	6	0	0
12. LATEPYRINE	9	2	1
13. MIGRALGINE	8	1	0
14. NEALGYL BOTTU	1	0	0
15. NOVALGINE	1	1	1
16. OTIPAX	5	0	0
17. PRO-DOL	1	0	0
18. PYRETHANE	3	0	0
19. SALGYDAL	42	10	7
20. SEDARENE	1	0	0
21. SUPADOL	6	2	1
22. SYMPAVAGOL	1	0	0
23. VISCERALGINE Forte	5	1	1
	214	47	26

(1) Nombre global d'appels

(2) Appels pour des doses : - supérieures à 2 g chez l'adulte
- supérieures à 0,25 mg/kg chez l'enfant

(3) Dossiers exploitables pour une étude clinique

Graphique 8 : COMPARAISON DU POURCENTAGE DES VENTES PAR RAPPORT AU
POURCENTAGE DES INTOXICATIONS POUR UNE MEME SPECIALITE.



Sur ces 214 intoxications, 45, soit 21 %, étaient réellement ou potentiellement graves :

- soit parce que le malade présentait des signes cliniques évoquant une intoxication ;
- soit parce que la dose de principe actif était supérieure à : 2 g chez l'adulte, 50 mg/kg chez l'enfant, chiffres à partir desquels l'"effet toxique" peut apparaître selon les données classiques (31, 52).

5/ - Critères de sélection des appels en vue d'une étude clinique

Pour l'étude clinique de l'intoxication, nous avons retenu :

- chez l'adulte, les intoxications réellement ou potentiellement graves, comme nous les avons définis précédemment ;
- chez l'enfant, les intoxications paraissant graves en fonction des symptômes, et toutes celles pour lesquelles la dose de médicament ingéré était supérieure à 25 mg/kg, ce qui représente la moitié de la dose classiquement admise comme "dose toxique". Mais il nous a paru intéressant de confronter cette notion à notre expérience, étant donné la gravité particulière de cette intoxication chez l'enfant :

Le tableau V donne la répartition de tous les appels en fonction des spécialités, ainsi que la répartition des intoxications sélectionnées. Dans la troisième colonne, nous avons inscrit le chiffre définitif des observations qui pouvaient être exploitées, c'est-à-dire celles pour lesquelles nous connaissons :

- les symptômes
- le traitement entrepris
- l'évolution.

IX - ETUDE CLINIQUE

A propos de 26 observations d'intoxications qui ont nécessité une hospitalisation :

- dans le service d'urgence et de toxicologie clinique de l'Hopital Edouard Herriot : Professeur ROCHE, Professeur VEDRINNE.

Docteur DUCLUZEAU -

pavillon N - 19 cas ;

- dans les services de Pédiatrie de l'Hopital Edouard Herriot :

office S5 - Professeur FRANCOIS - 3 cas ;

office S3 - Professeur MONET - 2 cas ;

- dans le service de Pédiatrie de l'Hopital Sainte-Eugénie :

Professeur GILLY - 1 cas ;

- au Centre des Insuffisants Respiratoires de la Croix-Rousse :

Professeur BERTOYE - 1 cas.

1) PRESENTATION DES OBSERVATIONS

INTRODUCTION

La plupart des malades hospitalisés l'ont été dans l'enceinte de l'Hopital Edouard-Herriot.

Les recherches médicamenteuses effectuées par le laboratoire de l'hopital portent sur :

- dans le liquide gastrique et les urines

Phénothiazines, Barbituriques, Salicylés, Imipramines, Benzodiazépines, Méprobamates.

De manière habituelle, ces seules recherches sont effectuées. Lorsque l'Amidopyrine ou la Noramidopyrine auront été recherchées pour un cas donné, nous le préciserons.

Les médicaments analgésiques en cause dans les intoxications étudiées comportent souvent plusieurs principes actifs, mais nous limitons cette étude aux symptômes qui peuvent être imputés au surdosage en amidopyrine. Nous nous efforcerons, lorsque cela sera possible, d'éliminer tous les signes qui sembleront en relation avec une autre drogue ou un état pathologique existant antérieurement.

a) Les intoxications chez l'enfant de moins de 4 ans

1. Stéphane I. - 2 mois et 3 semaines, 4,7 kg ; accouchement normal
à terme, reçoit de sa mère 1 suppositoire Adulte de SALGYDAL^R
soit 300 mg d'Amidopyrine, 2 mg de Codéthyline et 200 mg de Phénacétine.

3 heures après, il présente : des mouvements cloniques des membres inférieurs, il est somnolent ; lorsqu'il arrive à l'hopital, son état est inquiétant :

l'enfant présente une cyanose, une bradypnée, une tachycardie à 200, des trémulations, un plafonnement du regard, une hypertonie, et il est couvert de sueurs abondantes.

Les examens pratiqués à ce moment-là montrent : un pH à 7,34 avec pCO_2 45, avec saturation et pO_2 satisfaisantes, une méthémoglobinémie à 18 %.

Le traitement entrepris alors est : oxygénothérapie $1/2 O_2$ et $1/4$ d'ampoule de VITASCORBOL IV. L'évolution est rapidement favorable en 5 à 6 heures. L'hospitalisation dure 4 jours.

Donc, intoxication de gravité moyenne avec une dose d'Amidopyrine de 64 mg/Kg, où la responsabilité de ce principe actif dans la scène clinique est bien incertaine en raison de la présence de Phénacétine à une dose importante, que la méthémoglobinémie à 18 % vient confirmer.

2. Kamel R. - 11 mois, 9,3 Kg - A été opéré d'un hématome extra-dural à la suite d'une chute, 3 mois auparavant. Reçoit un suppositoire Adulte de SALGYDAL^R (Amidopyrine 300 mg, Phénacétine 200 mg). La mère, qui s'aperçoit de son erreur vient rapidement consulter au service d'urgence de Pédiatrie où elle arrive 1 h 30 après l'introduction du suppositoire.

A ce moment-là, l'enfant ne présente aucun symptôme. Il reçoit un lavement à la poire avec de l'eau et repart chez lui 2 heures après son arrivée. Il est revu en consultation 15 jours après, pour visite systématique, à la suite de son hématome extra-dural, la mère dit n'avoir remarqué aucun symptôme anormal dans les heures qui ont suivi la consultation, 15 jours auparavant. Donc, absence de signes cliniques d'intoxication pour une dose de 32 mg/Kg. Dans ce cas, on peut penser que le lavement est superflu, car il est pratiqué dans un délai où le principe actif a été absorbé en grande majorité, sinon en totalité.

3. Franck D. - 18 mois, 10 Kg ; reçoit un suppositoire Adulte de SALGYDAL^R. Sa mère s'aperçoit de son erreur 5 heures après l'introduction du suppositoire. A ce moment, l'enfant ne présente aucun signe. Il est conduit à la consultation de Pédiatrie où il est décidé de s'abstenir de toute thérapeutique. Nous recevons dans les jours qui suivent une réponse de la mère, disant que l'enfant n'a

présenté aucun signe inquiétant. Dose 30 mg/kg. Aucun symptôme, donc.

4. Sophie R. - 22 mois, 13 Kg ; Avale un suppositoire de BARALGINE^R, soit 1 g de Noramidopyrine. Elle est hospitalisée 2 heures après l'ingestion du suppositoire.

A l'entrée, elle ne présente aucun symptôme. Un lavage gastrique est pratiqué.

On recherchera la Noramidopyrine dans les urines sans pouvoir la mettre en évidence.

Un ionogramme sanguin pratiqué à l'entrée montrera une glycémie à 0,34 g/l avec 3 croix d'acétone dans les urines.

L'hospitalisation durera 48 heures, la glycémie reviendra à la normale sans nécessiter de traitement particulier, la malade s'alimentant normalement ; aucun autre symptôme n'apparaîtra.

Donc, 77 mg/kg de Noramidopyrine, sans apparition de signes cliniques, mais avec une hypoglycémie patente chez une enfant sans antécédents particuliers. L'hypoglycémie n'est pas habituellement décrite dans les cas de surdosage en Noramidopyrine, la relation entre les deux est incertaine.

5. Sébastien L. - 24 mois, 13 kg. Reçoit un suppositoire d'ALGO-BUSCOPAN^R, soit 1 g de Noramidopyrine. Sa mère appelle le Centre Anti-Poison 1 heure après l'introduction du suppositoire.

A ce moment, l'enfant est somnolent, asthénique. On demande à la mère de pratiquer un lavement à la poire avec de l'eau. Ce qui est fait.

La réponse à notre demande de nouvelles confirme l'évolution simple, sans autres signes. La dose reçue dans ce cas est de : 77 mg/kg de Noramidopyrine, soit 1,5 fois la "dose toxique". La somnolence et l'asthénie peuvent certainement être rattachées à la Noramidopyrine, le lavement a sans doute été superflu, car administré trop tard.

6. X. féminin - 3 ans, 14 kg. Reçoit un suppositoire de SUPADOL^R, soit 350 mg d'Amidopyrine et 450 mg de Noramidopyrine. La mère

conduit son enfant à l'hôpital 1/2 heure après l'introduction du suppositoire.

A l'entrée, l'enfant présente des bouffées vasomotrices au niveau du visage. On se contente de surveiller l'enfant. L'amélioration clinique est rapide en quelques heures.

Dose absorbée : 25 mg/kg d'Amidopyrine, et 32 mg/kg de Noramidopyrine. Les signes observés peuvent être en relation avec le médicament absorbé.

b) Les intoxications par l'Amidopyrine et ses dérivés chez l'adulte

7. Joseph P. - 40 ans

Intoxication volontaire il y a 10 ans, avec les mêmes spécialités que cette fois : SALGYDAL^R 14 cp
et BINOCTAL^R 20 cp,
soit 2,1 g d'Amidopyrine.

Est conduit au service médical d'urgence pour perte de connaissance brève avec amnésie et désorientation post-critique.

A l'arrivée, il dit présenter des nausées, puis se met à vomir. A l'interrogatoire, on retrouve la notion de prise médicamenteuse, 6 heures auparavant.

Le malade est hospitalisé. On lui fait un lavage gastrique, après administration de charbon végétal, et on lui donne une purgation saline.

Les recherches médicamenteuses dans le liquide gastrique et les urines sont négatives, la salicylémie et la barbitémie sont nulles, la méthémoglobinémie à 2 %, le ionogramme sanguin est normal.

Evolution simple, aucun autre signe n'est apparu.

Donc, pas de signes pour reconnaître la prise médicamenteuse qui semble discutable.

8. Régine F. - 18 ans

Intoxication volontaire par 10 comprimés d'ALGOCRATINE^R,

soit 2,20 g d'Amidopyrine. Arrive au service d'urgence 1 heure après l'ingestion.

Aucun symptôme n'est noté à l'entrée. On lui fait un lavage gastrique avec purgation saline. Les recherches médicamenteuses dans le liquide gastrique et les urines sont négatives. L'évolution est simple. La malade sort après 24 heures d'hospitalisation.

Donc, aucun élément pour reconnaître l'intoxication.

9. Annie V. - 17 ans

A déjà fait une intoxication volontaire. Est amenée par sa famille 15 heures après l'ingestion de 15 comprimés de SALGYDAL^R, soit 2,25 g d'Amidopyrine.

Elle ne présente aucun symptôme. On lui fait un lavage gastrique avec purgation saline.

Les recherches médicamenteuses dans le liquide gastrique montrent la présence de barbituriques (réaction à une croix). Ionogramme sanguin normal. Evolution simple.

Aucun élément pour confirmer l'intoxication.

10. Annie S. - 16 ans

Est hospitalisée 4 heures après l'ingestion volontaire de 12 comprimés d'ALGOCRATINE^R, soit 2,64 g d'Amidopyrine.

Ne présente aucun symptôme à l'entrée. On lui fait un lavage gastrique avec purgation saline.

Les recherches médicamenteuses dans le liquide gastrique et les urines sont négatives. La numération de formule est normale, l'urée sanguine également.

Evolution simple.

Aucun élément pour confirmer l'intoxication.

11. Zora M. - 15 ans

A déjà fait plusieurs intoxications volontaires. Est conduite à l'hôpital 1 heure après l'ingestion volontaire de 18 comprimés de SALGYDAL^R, soit 2,7 g d'Amidopyrine.

A l'entrée, elle présente un myosis peu serré. On lui fait un lavage gastrique avec purgation saline.

Les recherches médicamenteuses dans le liquide gastrique montrent des traces de barbituriques, la salicylémie est nulle, l'urée à 0,22 g/l. L'évolution est simple.

Aucun élément pour confirmer l'intoxication.

12. Monique S. - 16 ans

A des antécédents de maladie rénale non précisée.

Est conduite à l'hôpital 6 heures après l'ingestion volontaire de 11 comprimés de KALMINE^R, soit : 2,750 g d'Amidopyrine.

A l'entrée, on note une excitation psychomotrice importante. La malade ne reçoit aucune thérapeutique, on se contente de surveiller la fonction rénale, mais les examens pratiqués ne sont pas précisés (malade hospitalisée à l'extérieur de Lyon). L'hospitalisation dure 48 heures. Tous les résultats biologiques sont normaux.

L'excitation psychomotrice est banale dans ce cas, sa relation avec l'intoxication est incertaine.

13. X féminin - 16 ans

Vient à l'hôpital 1 heure après l'ingestion volontaire de 20 comprimés de SALGYDAL^R, soit 3 g d'Amidopyrine.

Ne présente aucun symptôme à l'entrée. On lui fait un lavage gastrique avec purgation saline.

Les recherches médicamenteuses dans le liquide gastrique et les urines sont négatives. L'évolution est simple.

Aucun élément pour reconnaître l'intoxication.

14. Odette P. - 34 ans

A déjà fait de très nombreuses intoxications volontaires gravissimes.

Est hospitalisée pour cyanose avec agitation. L'état de conscience est coté P₂ à l'entrée. Il n'existe aucune anomalie du rythme respiratoire. Les examens, pratiqués à l'entrée, montrent :

- Barbitémie à 94 mg/l
- Méthémoglobulinémie à 30 %
- Gaz du sang : pO₂ 79, pCO₂ 38, pH 7,4 l.
- Le ionogramme sanguin montre une hémococoncentration ;
- Dans les urines, on trouve une réaction positive à 3 croix pour les barbituriques.

La malade reçoit de l'oxygène au masque, de la vitamine C intraveineuse, puis du bleu de méthylène, enfin une demi-diurèse alcaline (sur 12 heures).

L'amélioration de la cyanose est rapide après le bleu de méthylène, l'état de conscience est tout à fait normal après quelques heures.

Evolution simple.

La malade nous dira avoir ingéré 20 comprimés de SALGYDAL^R, soit 3 g d'Amidopyrine et 2 g de Phénacétine, 20 comprimés d'ORTENAL^R et 20 comprimés de GARDENAL^R.

La symptomatologie correspond presque exclusivement à une intoxication par la Phénacétine et les 3 g d'Amidopyrine, dont l'intoxication par la Phénacétine fait la preuve, ne semblent pas responsable de signes cliniques supplémentaires. Pas plus d'ailleurs que les barbituriques dont la prise est biologiquement prouvée.

15. Dominique X. - 16 ans

A déjà fait 3 tentatives de suicide, est conduite à l'hôpital 1 heure après avoir ingéré volontairement 15 comprimés de KALMINE^R, soit 3,750 g d'Amidopyrine, 5 comprimés de GLUCIDORAL^R et 10 comprimés d'ALDOMET.

A l'entrée, elle se plaint de nausées et de douleurs épigastriques, puis présente des vomissements. On lui fait un lavage gastrique avec purgation saline.

Les recherches médicamenteuses dans le liquide gastrique et les urines sont négatives, le ionogramme sanguin est normal avec en particulier

une glycémie à 1,05 g/l. L'évolution est simple. L'hospitalisation dure 18 heures. La symptomatologie peut être en rapport avec la prise d'Amidopyrine.

16. X. - Masculin - Adulte

Est conduit à l'hôpital 4 h 30 après l'ingestion volontaire de 15 comprimés de KALMINE^R, soit 3,750 g d'Amidopyrine.

A l'entrée, le malade est conscient mais somnolent, il présente des vomissements. On lui fait un lavage gastrique, avec purgation saline. Les examens biologiques sont tous normaux : recherches médicamenteuses négatives et ionogramme sanguin normal. L'évolution est simple.

L'hospitalisation dure 24 heures.

La symptomatologie peut être en rapport avec la prise d'Amidopyrine.

17. Bernadette L. - 35 ans

Porteuse d'une maladie de HANSEN, est en hôpital psychiatrique où elle est trouvée le matin "subcomateuse", cotée semble-t-il P₂ - P₃.

On trouve dans son sac à main 4 tubes de COMPRALGYL^R vides ; on redoute donc l'ingestion de 80 comprimés, soit :

- 4 g d'Amidopyrine

- 16 g d'Aspirine, 16 g de Phénacétine, 2 g de Phénobarbital.

Les examens biologiques entrepris montrent :

- recherches urinaires négatives ;
- barbitémie, salicylémie nulles ;
- méthémoglobinémie inférieure à 2 %.

La prise massive de COMPRALGYL^R est exclue, on se contente de surveiller la malade, qui se réveille après quelques heures, en confirmant l'ingestion des quatre tubes. L'évolution est simple.

Le nombre exact de comprimés absorbés reste donc inconnu. Le symptôme présenté n'évoque en rien la participation de l'Amidopyrine.

18. Martine N. - 21 ans

Est conduite à l'hôpital 2 heures après l'ingestion volontaire de 20 comprimés d'ALGOCRATINE^R, soit 4,40 g d'Amidopyrine. Elle a présenté des vomissements 1 heure après l'ingestion.

Aucun symptôme n'est noté à l'entrée, elle reçoit une purgation saline. Les recherches urinaires sont négatives, y compris celle d'Amidopyrine. L'évolution est simple. L'hospitalisation dure 24 heures.

Le nombre exact de comprimés ingérés est, là encore, une inconnue, car 20 comprimés d'ALGOCRATINE^R signifient 5,4 g de Phénacétine, donc une intoxication grave, au moins par la Phénacétine, ce qui n'a pas été le cas.

19. Jeanine D. - 45 ans

Hospitalisée en milieu psychiatrique, est adressée au service d'urgence pour ingestion volontaire de 25 comprimés de KALMINE^R, il y a environ 2 h 30 : soit 6,25 g d'Amidopyrine.

A l'entrée, elle ne présente aucun signe. Un lavage gastrique est pratiqué avec purgation saline.

Les recherches effectuées mettent en évidence l'Amidopyrine dans les urines. L'évolution est simple. La malade retourne dans son service dès le lendemain.

Donc, dose massive suspectée ; la nature de l'intoxication est vérifiée.

20. Dominique A. - 21 ans

Vient à l'hôpital 30 minutes après l'ingestion de 30 comprimés de KALMINE^R, soit 7,5 g d'Amidopyrine.

Il se plaint de douleurs épigastriques. Un lavage gastrique est pratiqué avec une purgation au Manitol. La méthémoglobémie est trouvée inférieure à 2 %. Les recherches urinaires et dans le liquide gastrique sont négatives. L'évolution est simple. Le malade quitte l'hôpital

après un séjour de 24 heures.

Les douleurs épigastriques sont certainement à rattacher à l'ingestion du médicament.

21. Jean M. - 38 ans

Vient à l'hôpital après ingestion volontaire de 30 comprimés de KALMINE^R, soit 7,5 g d'Amidopyrine, il y a une heure.

Il présente une agitation psychomotrice. Un lavage gastrique avec purgation saline sont pratiqués. Nous n'avons pas eu communication des résultats des examens biologiques. L'évolution est simple. Le malade sort de l'hôpital au bout de 24 heures.

Dose massive suspectée. Aucune preuve formelle ne nous est donnée de la réalité de l'intoxication. Le symptôme présenté ne peut pas être rattaché de manière certaine au médicament.

22. - Zora A. - 21 ans

Est conduite à l'hôpital par le service d'urgence et de soins intensifs de l'Hôpital des Armées qui est intervenu car la malade, qui est tombée à son travail, présente une difficulté à se tenir sur ses jambes, une somnolence. Elle décrit des vertiges, est prise de tremblements généralisés.

A l'entrée, ces signes sont présents, à l'interrogatoire on met encore en évidence une diplopie, la malade nous révèle avoir pris 40 comprimés de LATEPYRINE^R, soit 10 g d'Amidopyrine, il y environ 1 h 30. Les signes décrits sont apparus 1 heure après l'ingestion.

Un lavage gastrique est entrepris, suivi d'une purgation saline. Les recherches urinaires sont négatives ; dans le liquide gastrique, on trouve une réaction positive à une croix pour les barbituriques. La méthémoglobinémie est inférieure à 2 %, le ionogramme sanguin est normal.

L'amélioration est rapide en quelques heures. La malade sort de l'hôpital après 24 heures.

Dose massive suspectée. Il n'existe aucune preuve formelle de la réalité de l'intoxication, encore moins de la dose. Néanmoins, les

symptômes peuvent correspondre à un surdosage en amidopyrine.

d) Les intoxications par la Noramidopyrine chez l'adulte

23. Christiane A. - 27 ans

Vient à l'hôpital 12 heures après l'ingestion de 10 comprimés de VISCERALGINE FORTE^R, soit 2,50 g de Noramidopyrine.

À l'entrée, elle est encore somnolente. La surveillance médicale à l'hôpital durera 4 jours, au cours desquels des numérations de la formule sanguine et un myélogramme sont pratiqués et dont les résultats sont normaux.

Un signe clinique mineur d'intoxication dans ce cas.

24. Viviane L. - 20 ans

Vient à l'hôpital 1 h 30 après l'ingestion de 9 comprimés d'AVAFORTAN^R, soit 2,43 g de Noramidopyrine et 5 comprimés d'ALGOCRATINE^R, soit 1,1 g d'Amidopyrine.

Elle ne présente aucun symptôme à l'entrée. On lui fait un lavage gastrique avec purgation saline.

Les recherches pratiquées dans le liquide gastrique et les urines sont négatives, le ionogramme sanguin est normal. L'évolution est simple. La malade quitte l'hôpital après un séjour de 24 heures. Aucun signe clinique témoin de l'intoxication n'apparaît.

25. Eliane D. - 21 ans

Est conduite à l'hôpital 3 h 30 après l'ingestion de 10 comprimés de NOVALGINE^R, soit 5 g de Noramidopyrine.

Elle ne présente aucun symptôme.

On lui fait un lavage gastrique avec une purgation saline.

Nous ne possédons aucune information sur les examens complémentaires pratiqués. L'évolution est simple. La malade quitte l'hôpital après un séjour de 24 heures.

Aucun signe clinique, témoin de l'intoxication, n'est apparu.

26. Abdel B. - 17 ans

Est hospitalisé dans le service de traumatologie d'urgence depuis 3 jours, à la suite d'un coup de couteau reçu dans une bagarre, lorsqu'il est trouvé dans un coma pouvant être coté P₅ R₃ D₃ V₁, alors qu'il allait bien la veille, et, sur la table de nuit, on découvre toute une série d'emballages de comprimés d'AVAFORTAN^R.

L'examen révèle :

- une hypertonie modérée avec tremblements ;
- une cyanose modérée avec une tachypnée à 25 ;
- une tachycardie sinusale à 160 (qui restera supérieure à 140 pendant 12 heures).

Des traces de vomissements sont trouvées autour du malade. On peut estimer, par l'interrogatoire des voisins de lit, que l'ingestion remonte à moins de 6 heures.

Le malade est alors intubé, son état nécessite une assistance ventilatoire pendant quelques heures. On pratique un lavage gastrique abondant, puis une purgation saline. Il reçoit la quantité d'une demi diurèse alcaline sur 24 heures (soit : 2 litres de Bicarbonate à 10 %, 500 ml de Glucosé à 10 %, 500 ml de Manitol à 10 %).

Les examens pratiques montrent :

- gaz du sang pH : 7,44 - pCO₂ : 32 - pO₂ : 104
 saturation à 98 %
- le ionogramme sanguin est normal, avec cependant un potassium bas
à 3 meq/l
- le taux de prothrombine est incoagulable
- dans le liquide gastrique, les recherches confirment la présence de Noramidopyrine alors que le reste est négatif
- l'Electrocardiogramme est normal.

L'évolution est simple, vers une amélioration rapide de la cyanose d'abord, de l'hypertonie, des troubles de la conscience.

Tout a régressé en 48 heures.

Il n'a pas été possible de faire préciser au malade la quantité de comprimés ingérés de manière satisfaisante.

La positivité de la recherche de la Noramidopyrine dans le liquide gastrique et les symptômes présentés sont bien en faveur d'une ingestion massive d'AVAFORTAN^R.

2) DISCUSSION

Il est très difficile d'effectuer une enquête sur un type donné d'intoxications bénignes, comme ce fut le cas pour les malades de cette série :

- le caractère même du malade, la raison qui l'amène dans le service font que la dose de drogue ingérée est entachée d'une erreur telle, quand elle est précisée, que l'exploitation de ce paramètre est impossible. Il n'y a guère que dans le cas d'un surdosage thérapeutique que nous pouvons cerner correctement la dose, car ni le jeune enfant qui ingurgite des comprimés dans la salle de bains, ni le suicidant ne se donnent la peine de compter les comprimés qu'ils avalent.
- le caractère bénin de l'intoxication ne permet pas, en toute honnêteté, de poser l'indication d'analyses quantitatives coûteuses.
- enfin, les associations de principes actifs, soit dans la spécialité ingérée, soit par absorption de plusieurs médicaments, ne permettent pas de mettre en évidence la toxicité d'une drogue qui, aux doses décrites, n'a pas un effet toxique spectaculaire ou pathognomonique.

Les conclusions que nous pouvons tirer des 26 observations présentées :

- sur 26 observations, il en est deux qui présentaient un caractère de gravité, mais dont l'évolution a été simple.

1/ SI. 11 semaines - dose : 63 mg/kg

Nous avons vu que le tableau était en partie à rattacher à la Phénacétine, cependant les mouvements cloniques semblent bien être dus à l'Amidopyrine.

26/ AB. 17 ans

qui a présenté les signes caractéristiques de l'intoxication à l'Amidopyrine avec de la Noramidopyrine.

- 9 autres malades présentaient des signes mineurs : hypoglycémie , bouffées vasomotrices, myosis, douleurs épigastriques, vertiges qui pourraient être attribués à l'Amidopyrine.
- un traitement évacuateur a été mis en oeuvre dans 19 cas.
En raison de la rapidité d'absorption de l'Amidopyrine, il semble qu'un traitement évacuateur soit inutile, s'il est pratiqué plus de trois heures après l'ingestion du médicament.
- les intoxications par la Noramidopyrine sont plus rares que par l'Amidopyrine : 7 cas, et semblent moins graves à posologie égale. Par exemple, les deux enfants qui ont absorbé de la Noramidopyrine à une dose de 80 mg/kg n'ont pas présenté de signes inquiétants.

TABEAU VI : RECAPITULATIF DES 26 OBSERVATIONS SELECTIONNEES POUR UNE
ETUDE CLINIQUE

	AGE	POIDS	DOSE	SYMPTOMES	TRAITEMENT
<u>ENFANTS</u>					
1	11 s	4,7kg	0,3 Am	Clonies - somnolence - Bradypnée - Tachycardie - Sueurs - Méthémog. 18 %	O ₂ - Vita. C
2	11 m	9,3	0,3 Am	R A S	Lavement
3	18 m	10	0,3 Am	R A S	o
4	22 m	13	1 No	Somnolent	Lavement
5	24 m	13	1 No	Hypoglycémie	LG
6	3 a	14	{0,35Am {0,45No	Bouffées vasomotrices	o
<u>ADULTES - AMIDOPYRINE</u>					
7	40 a		2,1	PC. Amnésie - Nausées Vomissements	LG
8	18		2,20	o	LG
9	17		2,25	o	LG
10	16		2,64	o	LG
11	15		2,7	Myosis	LG
12	16		2,75	Excitation	o
13	16		3	o	LG
14	34		3	Coma P ₂ - Méthémog. 30%	O ₂ - Bleu de méthylène
15	16		3,75	Douleurs épigastriques - Vomissements	LG
16			3,75	Somnolence - Vomissements	LG
17	35		4	Coma P ₂	o
18	21		4,40	o	LG
19	45		6,25	o	LG

TABLEAU VI (suite)

20	21		7,5	Douleurs épigastriques	LG
21	38		7,5	Agitation	LG
22	21		10	Difficulté à tenir debout Tremblements, vertiges - Diplopie	LG

ADULTES - NORAMIDOPYRINE

23	27		2,50	Somnolence	o
24	20		{ 2,43 No 1,1 Am	o	LG
25	21		5	o	LG
26	17		X	Coma P ₅ .R ₃ .D ₃ .V ₁ . Hypertonie - Tremblements - Cyanose - Tachypnée	Intubation Ventilation $\frac{1}{2}$ diurèse neutre

X - THERAPEUTIQUE

=====

Il faut souligner d'abord la toute particulière gravité de l'intoxication par l'Amidopyrine, médicament convulsivant, chez le nourrisson ou le jeune enfant, due en partie à l'immaturité de son système nerveux central, et il faut retenir l'extrême rapidité d'installation de troubles graves (en général moins d'une demi-heure après l'ingestion).

1/ - Le traitement évacuateur

En raison de la rapidité de l'absorption par voie digestive haute ou par voie rectale, qui est pratiquement complète en 3 heures (dans le cas publié par IBE, au moment de l'autopsie, alors que la mort avait eu lieu 7 h 30 après l'ingestion du médicament, il restait 0,7 % de la fraction ingérée dans l'estomac, alors qu'il restait cent fois plus de phénylbutazone ingérée dans la même quantité), il est tout à fait inutile de pratiquer un lavage gastrique ou un lavement après ce délai. Etant bien entendu qu'un traitement évacuateur très précoce est impératif lorsqu'il peut être réalisé.

2/ - Le traitement des convulsions (49, 103)

Selon IVADY et WINDORFER qui ont l'expérience d'intoxications

graves, dont l'évolution a été satisfaisante, les convulsions cèdent dans la majorité des cas au traitement habituel :

- DIAZEPAM
- ou - cocktail lytique : CHLORPROMAZINE-PROMETHAZINE-PETHIDIN
à la dose de 1 - 1 - 2 mg/kg.

Lorsque cette thérapeutique ne s'avère pas rapidement efficace (nous rappelons qu'il faut aller très vite) en particulier chez l'enfant, il paraît indispensable de pratiquer le plus rapidement possible une exsanguino-transfusion (IVADY a eu recours à cette thérapeutique dans 1 cas sur 15, WINDORFER l'a utilisé chez son malade, aucun des enfants décédés n'a reçu ce traitement).

Par ailleurs, selon IBE : lors d'une intoxication par dose massive, la cédation des convulsions chez un malade comateux avec des troubles respiratoires et une cyanose semble indépendante de tout traitement médicamenteux et annonce une dépression gravissime des centres moteurs.

3/ - Le traitement épurateur (11)

Nous ne reviendrons pas sur ce qui vient d'être dit, il faut seulement ajouter que, si nous nous appuyons sur les remarques de IBE, et sur les cas de tous les jeunes intoxiqués morts récemment dans des services de réanimation (en tout 7 depuis 1965) sans avoir subi d'exsanguino-transfusion ; chez l'enfant :

- un tableau clinique grave d'emblée associant aux convulsions des troubles de la conscience au-delà du coma vigile,
- des troubles du rythme respiratoire,
- une cyanose des extrémités

impose sans discussion et sans retard de pratiquer une exsanguino-transfusion, indépendamment de la notion de quantité absorbée.

Si l'exsanguino-transfusion n'est pas discutable chez le jeune enfant, elle pose un problème chez l'adulte. Dans les intoxications grave de l'adulte, il est donc tout à fait justifié de recourir à l'épuration du toxique par hémodialyse car l'Amidopyrine "dialyse" bien :

- elle se répartit de manière uniforme dans les liquides de l'organisme et sa fraction plasmatique est importante,
- elle est faiblement liée aux protéines (15 %),
- son poids moléculaire est faible : 231,29.

Dans les autres cas, en raison de la proportionnalité de l'élimination avec la quantité d'urines, en particulier chez le jeune enfant, la cure de diurèse osmotique est indiquée, tout au moins dans les douze premières heures où se fait l'élimination la plus grande. En raison du caractère physico-chimique de la molécule qui se comporte comme une base faible, il faudra pratiquer une diurèse neutre.

4/ - Les autres aspects du traitement

Nous ne discuterons pas des techniques habituelles de réanimation, ni du traitement spécifique de la vasoplégie, mais nous voulons insister sur deux points :

- l'acidose grave qui, malgré les expériences d'IVADY, a été notée chez tous les jeunes malades qui sont passés dans un service de réanimation. Il semble que ce soit cette acidose qui, par le retentissement sur la fonction cardiaque qu'elle implique, règle le pronostic immédiat. Il est donc capital d'avoir cette notion présente à l'esprit pour ne pas manquer d'efficacité en la compensant.
- les troubles de la fonction cardiaque. L'apport de IBE dans ce domaine est capital, car il a été noté dans plusieurs observations : "arrêt cardiaque brutal", sans qu'on en connaisse le mécanisme. La surveillance électrocardiographique s'impose donc à la recherche, en

particulier de troubles majeurs de la conduction qui indiquent, comme nous l'avons vu, la mise en place d'une sonde de stimulation endocavitaire et qui seraient en faveur d'un effet toxique direct sur le myocarde.

A ce propos, nous pouvons penser que si cet effet toxique existe, une exsanguino-transfusion précoce doit mettre le malade à l'abri de ce genre de complication.

XI - DISCUSSION

=====

Après l'étude de la littérature en ce qui concerne les intoxications aiguës par l'Amidopyrine et en particulier les 28 cas mortels publiés à ce jour, après l'expérience que nous en avons eue par 26 observations sélectionnées parmi les appels au Centre Anti-Poisons de Lyon, concernant des intoxications par surdosage en Amidopyrine ou Noramidopyrine, nous pouvons admettre que :

- Nous n'avons pas pu observer, avec certitude, de différence significative entre le caractère des manifestations cliniques induites par un surdosage en amidopyrine et celles induites par un surdosage en noramidopyrine. Mais les expériences de DEMOLE, les observations des deux enfants de 13 kg qui avaient absorbé 1 g de noramidopyrine (73 mg/kg) nous font penser que la noramidopyrine exerce plutôt un effet sédatif qu'un effet excitateur du système nerveux central, tout au moins aux doses qui avaient été ingérées ici.

- Il existe une différence quantitative significative entre la toxicité de ces deux principes actifs.

Pour le premier, l'amidopyrine, il apparaît que la dose toxique, fixée à 2 g chez l'adulte, représente la quantité à partir de laquelle des signes mineurs d'intoxication peuvent apparaître et que des doses de 3 à 4 g ne paraissent pas entraîner des troubles graves, le premier cas mortel ayant été observé pour une dose unique de 5 g.

Chez l'enfant, la dose toxique fixée à 50 mg/kg semble être une appréciation dangereusement forte, car nous avons constaté que, chez le nourrisson,

- en raison de son immaturité nerveuse qui le rend très susceptible aux agents convulsivants,
- en raison des différences d'absorption qu'on peut observer entre l'administration orale et l'administration rectale,
- en raison de la potentialisation possible de la toxicité de l'amidopyrine par des drogues associées (quinine en particulier),
- en raison de l'action aggravante de l'hyperthermie,
- en raison de la publication d'un cas de décès pour une dose de 25 mg/kg,

le seuil de toxicité nous paraît devoir être fixé aux environs de 25 mg/kg.

De toute évidence, les spécialités contenant de l'amidopyrine doivent être formellement proscrites chez l'enfant de moins de 6 ans.

Pour la noramidopyrine, il apparaît que le seuil de toxicité fixé à 2 g chez l'adulte est d'une prudence exagérée : la prescription autorisée de $3 \times 2,5$ g de noramidopyrine par 24 heures n'ayant pas, à notre connaissance, occasionné d'effet toxique, il semble tout à fait justifié d'admettre une dose d'au moins 7 g comme seuil de toxicité.

En ce qui concerne l'enfant, nous possédons peu de données en dehors des deux cas rapportés (observations 4 et 5) où la dose absorbée, qui dans ces cas semble précise et fiable, était de 1 g pour 13 kg dans les 2 cas : soit 77 mg/kg. A cette dose, des signes mineurs furent observés, qui n'étaient pas obligatoirement en relation avec la drogue. La seule conclusion que nous pouvons donc en tirer est que, dans deux cas,

la dose de 77 mg/kg s'est révélée dépourvue d'effet toxique grave.

Pour l'Amidopyrine et la Noramidopyrine, une seule prise de la drogue pourra provoquer des accidents graves :

- soit par le mécanisme allergique suraigü,
- soit dans le cas d'une anomalie génétique : hémolyse par déficit en G₆PD ou porphyrie aigüe intermittente.

L'existence d'antécédents allergiques et encore plus, l'agranulocytose sont une contre-indication absolue à l'usage de ces médicaments. A ce propos, rappelons que, dans la plupart des cas, il existe une sensibilité croisée à tous les dérivés de la phénazone, c'est-à-dire :

- l'antipyrine,
- l'amidopyrine et ses dérivés,
- la noramidopyrine,
- la phenyl-butazone et ses dérivés.

Si la Noramidopyrine, en raison de son action antalgique reconnue et de sa faible toxicité en administration ponctuelle (en dehors des accidents anaphylactiques qui sont le fait d'un nombre important de médicaments) nous paraît être une drogue dont la prescription est justifiée, DE MANIERE BREVE, dans les syndromes algiques de l'adulte, par contre, l'Amidopyrine, en raison de sa forte toxicité et du caractère non indispensable de ses indications, nous paraît devoir disparaître le plus rapidement possible des pharmacies familiales.

C O N C L U S I O N S

=====

L'étude de la littérature et l'expérience du Centre Anti-Poisons de LYON, à propos de 26 observations sélectionnées sur 214 appels, permet les conclusions suivantes :

- on ne peut observer de différence significative entre les manifestations cliniques induites par un surdosage en amidopyrine et par un surdosage en noramidopyrine.
- il existe une différence significative entre les "doses toxiques" de ces deux principes actifs.

Le Président de la Tèse

Vu, le Directeur de l'Unité ALEXIS CARREL

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 2 février 1977

Le Président de l'Université

Professeur R. MORNEX

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

=====

I - EN REFERENCE DANS LE TEXTE

1. - BARRIER J.
Emploi du Sédarène dans les syndromes douloureux de la sphère gynécologique.
Gaz. Med. Fr. - 1974. 81, 1418
2. - BAUMELER HR, DUBACH VC.
Zur epidemiologie der Aminophenazonaus scheidung im urin.
Schweiz. med. Wschr. 1971. 101, 328
3. - BAUMGARTNER HW, SCHEITLIN W, RECHENBERG HK.
Bilateral renal cortical necrosio after treatment with pyrazolones.
Stsch. med. Wschr. - 1967. 92 , 1075
4. - BESSAU G, HEUBNER W, MULLER-HESS V.
Pyramidon-Vergifturg eins Säulingo.
Slg. F. Vergiftungof. - 1943. 13, 7
5. - BIELEN E, KMAKOWA B.
Acute poisoning with scorbodyrin in a child aged 2.
Wiad. lek. - 1967. 20, 1301
6. - BOERSMA IW.
Preventu van agranulocytose tijdens ket gebrnik van pyrazolon-derivaten, in het bijzonder van aminofenazon (Pyramidon).
Ned. T. Geneesk. - 1973. 117, 376
7. - BRODIE BB, AXELROD J.
The fate of aminopyrine (Pyramidon) in man and methods for the estimation of aminopyrine and its metabolits in biological material.
J. Pharmacol. exp. Ther. - 1950. 99, 171

8. - BROWN DM, HARDY TL.
Shortterm study of the effect of phenacetin, phenazone and amidopyrine on the rat Kidney.
Brit. J. Pharmacol. - 1968, 32, 17.

9. - BUCHER K.
..
Über die Resorptions - wege bei rectaler Applikation.
Helv. physiol. pharmacol. Acta. - 1948, 6, 821

10. - CASTEELS - VAN DAELE M.
Gastrointestinal bleeding : A possible association with ibuprofen.
Lancet. - 1972, 1, 1021

11. - CHELI R, CARLI C, CIANCAMERLA G.
Gastrite medicamenteuse. Données endoscopiques et biopsiques.
Arch. franç. Mal. Appar. Digestif. - 1972, 61, 293

12. - CHLEBOWSKI W. (Gdynia)
lèsions gangréneuses cutanées à la suite de techniques inadéquates d'infections de rheumopyrine.
Wiadom. Lekarskie, Polska. - 1969, 22, 14, 1335/8

13. - CLARKE EGL.
Isolation and Identification of Drugs.
The Pharmaceutical Press

14. - CONNEL PH.
Central nervous system stimulant and antidepressant drugs.
In MEYLER et HERXHEIMER - Side Effects of Drugs - Vol. VI - 1968
Edit Excerpta Medica Fondation - Amsterdam

15. - DELL HD, HANNELORS SCHULTE, FIEDLER J.
Bestimmung des 4 - Methylaminoantipyrin - Blutspiegels nach Applikation von Nordamidopyrinium methanonlfonate - Na;
Z. analyt. Chemic. - 1971, 256, 131

16. - DELL'ERBA A.
Aspetti anatomo-patologici dell'avelanamento acuto da piramidone.
Zacchia. - 1953, 16, 235
17. - DEMOLE V.
Mesure de l'effet sédatif de la Novamine sulfone.
Helv. Physiol. Acta. - 1958, 16, 10/12
18. - DIENEMANN G.
Mitteilung eines Todesfalles nach kombinierter verabreichung von
Irgapyrin und Neoteben (INH).
Teil 1. Münch. Med. Wschr. - 1953, 95, 221
19. - DRTIL J.
Analgesics - antipyretics and etiology and pathogenesis of psychosis.
Activ. nerv. sup (Praha). - 1971, 13, 327
20. - DRTIL J, SANDA Z.
Veränderungen der Magenschleimhaut nach gebranch einiger
Antrasthmatica und Analgetika - Antipyretika.
Z. Ges. inn Med. - 1968, 23, 236
21. - DUBIAU JM.
Accidents Médicamenteux. Erythème polymorphe et aplasie médullaire.
Bulletin Société franç. Dermato. Syph. - 1971, 78, 64
22. - EFTHYNIU ML, GAULTIER M, LONSO F.
Caractère des intoxications accidentelles chez l'enfant de moins
15 ans.
Lyon Médical. - 1973, 229, 2, 167, 172
23. - EKNOYAN G, MATSON JL.
Acute renal failure caused by Aminopyrine.
J. Amer. med. Ass. - 1964, 190, 934

24. - Encyclopédie Médico-Chirurgicale
Les Antalgiques
Numéro spécial 2, 1975, 46^e année
25. - Von ERCKELENS K.
Über einen fall tödlicher Pyramidon. Vergiftung nach Pyramidon.
Clysma.
Dtsch. Zschr. ges. ger. Med. - 1949, 39, 469
26. - FABRE J., LEBLANC A.
Atteintes rénales.
Voir HEUSGHEN C et LECHAT P.
27. - FAZEKAS I Gy.
Tödliche Pyramidon - Vergiftung bei einen Säuling mit besonderer
Berücksichtigung der histologischen Veränderungen.
Dtsch. Zschr. F. Ges. Ger. Med. - 1957, 46, 374
28. - FAZEKAS I Gy, FAZEKAS A Gy, BERTOK E.F.
..
Über den histologische Veränderungen der Nieren auf die Wirkung wir-
kung wieder halter grosser Pyramidondosen.
Zacchia - 1962, 37
29. - FAZEKAS AG, FAZEKAS IG, RENGGER B.
Effect of high pyramidon doses on the glutamic acid, oxalo acetic
acid, transaminase activity in serum.
Canad. J. Biochem. - 1960, 38, 899/901
30. - FRANTZ P.
Contribution à l'étude du programme informatique des centres
Anti-Poisons.
Thèse Lyon - 1975

31. - FREJAVILLE JP, BISMUTH C, CHRISTOFORON B.
Notions pratiques sur les intoxications aiguës par les médicaments.
Documentation médicale permanente.
Supplément du Concours Médical - 1968, n° 3
32. - FROGET J, GUERR J, PERGOLAF F, PETITE JP, CHRISTOFOROV B.
Les hémorragies médicamenteuses explorées par oeso-gastroscopie
d'urgence.
Ann. Gastroent. Hepat. - 1972, 8, 361
33. - GAULTIER M et coll.
Cité par FREJAVILLE JP.
Société Médicale des Hopitaux de Paris - 1966, 117, n° 12, 1131/1135
34. - GEILL T.
Ein Fall von Tödlicher Vergiftung durch Pyramidon.
Dtsch. Zschr. F. ges. Ger. Med. - 1926, 7, 344
35. - GELDMACHER M, MALLINCKRODT V, GELDMACHER JH, MULLER K.
Excrétion urinaire de métabolites du groupe de la pyrazolone dans
l'intoxication par l'Optalidon^R et l'Arantil^R chez l'enfant.
Z. Klin. Chem. und Klin. Biochem. - 1971, 9, n° 5, 427/430
36. - GOSSNER W.
Tödliche Pyramidon. Vergiftung bei einen Kind.
Archiv. Toxikol. - 1952, 14, 36.
37. - GROLLMAN A, GROLLMAN EF.
Pharmacology and Therapeutics.
7è édition - 1970 - edit. : Lea et Febiger - Philadelphie
38. - HALLERMANN W, ILLCKMANN-CHRIST A.
Die Pathologie der akuten Ditomal vergiftung bein Kind.
Dtsch. Zsch. f. ges. ger. Med. - 1951, 40, 511

39. - HARRINGTON WJ.
Differential diagnosis and management of thrombocytopenias.
Med. Tms (NY) - 1971, 99, 53
40. - HENNIG W.
..
Über die rectale Resorption von Medikament.
Juris Zurich - 1959
41. - HESS B.
Un cas de mort après NOVALGINE^R IV.
Med. Klin. - 1950, 45, 12, 371/372
42. - HEUBNER W, HALLERMANN W.
Zur Toxicität ds Pyramidons.
Arch. Toxicol - 1954, 55, 15, 157
43. - HEUSGHEM C, DEWAIDE PA.
Intéactions médicamenteuses.
Voir HEUSGHEM C, et LECHAT P.
44. - HEUSGHEM C, DODINVAL P.
Anomalies génétiques et effets indésirables.
Voir HEUSGHEM C, et LECHAT P.
45. - HEUSGHEM C, LECHAT P.
Les effets indésirables des médicaments.
1973 - Editeur MASSON & Cie. Paris
46. - HOCHSTEIN P.
Glucose 6 phosphate déhydrogenase deficiency : Mechanisms of
drug induced hemolysis.
Exp. Eye Res. - 1971, 11, 389

47. - HURIEZ C, BERGOEND H, BERTEZ ML.
Vingt trois cas de toxidermies bulleuses graves avec
épidermolyse : part prédominante d'anti-infectieux retard et
de plurimédications.
Bull. acad. nat. Med. (Paris) - 1972, 156, 11
48. - IBE K, BEYER KH, BURMEISTER H, GROSSER KD.
Irgapyrin^R Vergiftung eines Kinds mit tödlichem Ausgang unter
besonderer Berücksichtigung von Veränderungen im Elektrokardio-
gramm und toxikologischer Untersuchungen.
Archiv für Toxikologie - 1967, 22, 349/372
49. - IVADY Gy, TUMA L, KOVESLIGETHY M, KARIKA Gy, BARANYAI P, GORACZ Gy.
Klinische und experimentelle Angaben über die Intoxikation durch
rektal angewandtes Aminophenazon.
Acta paediatr. Academ. Scient. Hungaricae - 1970, 11, 1; 25/33
50. - JACOB J.
Affections du système nerveux central.
Voir HEUSGHEM C, et LECHAT P.
51. - JANSCH H, WOLKART N.
Zur tödlichen Pyramidonvergiftung beim Kleinkind.
Arch. Toxicol - 1954, 15, 1
52. - JAY M, ARENA MD.
Poisoning.
3^e Edition - 1974 - Editeur : Charles C. THOMAS (Springfield)
53. - KANTERO I, MUSTALA OO, PALVA JP.
Drug induced agranulocytosis, with special reference to
aminophenazone.
Acta med. scand. - 1972, 192, 327

54. - KAUPPINEN K.
Lyellin syndrooma.
Duodecim (Helsinki) - 1971, 87, 355
55. - KLUG E.
Cité par GELDMACHER M.
Arzneimittel - Forsch - Aulendorf - 1970, 20, 201
56. - KONOR R.
Autopsy findings of anaphylactic shock and poisoning by the use
of pyrazolane derivatives.
Jap. J. Clin. Pathol. - 1973, 21, 405, 12
57. - LECLERCQ R.
Atteintes de la peau et des phan  res.
Voir HEUSGHEM C et LECHAT P.
58. - LECOMTE J.
Mécanismes immunitaires et effets indésirables.
Voir HEUSGHEM C et LECHAT P.
59. - LEVY M.
Dipyrone as a cause of drug rashes : an epidermicologic study.
Int. J. Epiderm. - 1973, 2, 7
60. - LINANER E.
Modifications de l'action d'un dérivé de la pyrazolone :
expériences sur les organes à musculature lisse.
Arzneimittel Forschung (drug Res.) - 1956, 6, 124/127
61. - LOGI G, BALDARI G, COLOMBO L, ROSSI M.
L'intossicazione acuta da optalidon (presentazione di 100 casi).
Acta anaesth. (Padova) - 1969, 20 suppl. 2, 1

62. - LOPATIN AI, LUZHNYAK AI, SURMINA ML.
Anaphylactic shock due to analgin.
Rhin. Med. (Mosk.) - 1972, 50, 115
63. - LOTZE M.
Nebenwirkungen der Pyramidon therapie.
Méd. Klin. - 1934, 49, 1628
64. - LOW O, MACHNIK G, SCHICKETANZ H, SIMON G.
Versuelu zur quantitativen Erfassung der lokalen Gewebsochädigung
nach intramuskularer Infektion Wassiger lösungen.
Zbl. Pharm. - 1973, 112, 819
65. - MAGYARLAKI A.
Ein Betrag zur rektalen Resorption ds Amidopyrins (Amidazophen).
Pharmazie - 1963, 18, 807
66. - MEUNIER J.
Toxicologie d'urgence. Données générales, méthodologie, choix
des techniques analytiques.
L'Expansion - éditeur
67. - MIRANDA MP, PONS F, DEL REAL C, BUENO J, ORTIZ DE LANDAZURI E.
Los factores sérico y leucocitario en la agranulocitosis por
hipersensibilidad.
Rev. Med. Univ. Navarra - 1971, 15, 191
68. - MITEV I, PETROV P.
Aminophenazone as a cause of erythrocyturia and proteinuria in
children suffering from rheumatic fever.
Pediatriya (Sofia) - 1972, 11, 102

69. - MYSLAK Z, MUSIALOWICZ E.

Toksykologia piramidonu. Analiza 36 obserwowanych przypadkow ostrego zatrucia.

Pol. Tyg. lek. - 1972, 27, 16

70. - NASILOWSKI W.

Intoxication mortelle de petits enfants par des préparations à base de pyramidon.

Polski tygod. Lok. - 1961, 16, n° 26, 1002/06

71. - NIXDORF H.

Letaler Ausgang einer Poliomyelitis durch Behandlung mit hohen Pyramidondosen.

Dtsch. Gesundh. Wes. - 1949, 4, 204

72. - PATRIARCA G.

Osservazioni diagnostiche sull' allergia alla penicillina e al piramidone (intervento ~~p~~ordinato).

Folia allerg. (Roma) - 1973, 20, 408

73. - PATRIARCA G, VENUTI A, BONINI W.

Allergy to pyramidon (aminopyrine).

Ann. Allergy - 1973, 31, 84.

74. - PECHTOLD F.

Cité par GELDMACHER M.

Arzneimittel Forsch. Aulendorf - 1964, 14, 474

1964, 14, 972

75. - PISCIOTTA V.

Drug induced leukopenia and aplastic anemia.

Clin. Pharmacol. Ther. - 1971, 12, 13

76. - PRESCOTT LF.

Dans : DUKES MNG, MEYLER'S Side - Effects of drugs.

Vol. 8 - 1976. Excerpta Medica Amsterdam, Oxford - American Elsevier

Publishing Co. Inc. - New York

77. - PROFIROV D.

Allergische Dermatitiden bei der Anwendung von Pyrazolon Derivaten.
Folia mek. (Plovdiv) - 1972, 14, 205

78. - RANDERATH K.

Chromatographie sur couches minces.
Gauthier - Villars éditeurs

79. - RAUSCHKE J, BURGER E.

Tödliche Pyramidon - Vergiftung eines Kleinkinds mit einem
kombinierten Pyramidon-Chimin Präparat.
Medizinische - 1958, 45, 1883

80. - REUTER F, LIEB H, GUNTHER W.

Gifte und Vergiftungen in der gerichtlichen Medizin.
S/223. 1938 - Edit. Urban et Schwarzenbert - Berlin und Wien

81. - ROMAGNY G, MEGARD, FONTVIELLE, PANSU M.

La sémiologie en deux temps des intoxications par l'OPTALIDON^R.
Conséquences thérapeutiques (d'après 50 observations personnelles
dans un service de pédiatrie).
J. Med. Lyon - 1959, 40, 941, 231/236

82. - RUHNAU

Cité par LINDNER
D. Diss. Hannover - 1951

83. - RUVIDIC R, JELIC S.

Hematological aspects of drug-induced agranulocytosis.
Scand. J. Haemat. - 1972, 9, 18

84. - SCHMIDLIN, MESZAROS J.
Tödliche Vergiftung eines Klein Kinds mit den Antirheumatica
OSADRIN und IRGAPYRIN.
Archiv für Toxikologie - 1965, 21, 142/149
85. - SCHMIDT JGH, LISCHKA G.
Zur ophtamologischen Symptomatolotie, Therapie und Prognose ds
Fuchs und Iyell - syndroms.
Rhin. Med. Augenhulk - 1970, 157, 342
86. - SCHMIDT - WIEDERKEHR P, GROSS-SELBECK G, SACHS V, DRESCHER J.
Schwerste Form der Schultz-Agranulocytose bei einem dreijährigen
Kinde.
Dtsch. Med. Wschr. - 1971, 96, 908
87. - SCHNEIDER Ph.
Pyrimidin - Vergiftung (Selbstmord.).
Slg. F. Vergiftungsf. - 1932, 3, 133
88. - SCHOLZ H, MEYER W.
Akute Agranulozytose und intrahepatische cholestase nach
Aminophenazon bei einem 12 jährigen Mädchen.
Dtsch. Gesundh. Wes. - 1972, 27, 205
89. - SCHRODER J.
Tödliche Pyrimidon vergiftung eines Säulings.
Arch. Toxikol. - 1958, 17, 32
90. - SCHULZE ALLEN G.
Über todliche Pyrimidon Vergiftung mit Kasnistischen Miteilungen
sweier Selbstmordfalle.
Dtsch. 2 Ges. Gerichtl. Med. - 1944, 33, 12
91. - SCHWARZACHER
Cité par VELTEN

92. - SCURO CA et Coll.
Hepatocellular jaundice due to acute phenylbutazone poisoning.
(chemical observations and morphologic findings using the optic
and electron microscopes).
Policlinico (Prat). 1967, 74, 525/537
93. - SENTERRE J, GROSSELIN L.
Atteintes Périnatales.
Voir HEUSGHEM C, et LECHAT P.
94. - SERBON- PARAU G, GOCIU M.
Citopenii de origine medicamentoasa.
Med. interna (Buc) - 1971, 23, 61
95. - SHIMENO H, YOSHIMURA H.
Possible implication of an aldehyde metabolite in aminopyrine allergy.
Xenobiotica - 1972, 2, 461
96. - SORGO G.
Allergische Reaktionen gegen Pyrazolon derivate.
Arch. Toxikal. - 1974, 32, 131
97. - STAAK M, SPRINGER E, BESSERER K, MOOSMAYER A.
Zur Klinik, Pathologie und Toxikologie der akuten Aminophenazon -
Vergiftung des Säulings.
Beits Gerichtl. Med. Österr. - 1973, 30, 422/430
98. - STOLMAN A, STEWART CP.
Toxicology (mechanisms and analytical methods).
Academic Press.
99. - TAGAMI H.
Pigmented macules of the tongue following fixed drug eruption.
Dermatologica (Basel) - 1973, 147, 157

100. - TCHERDAKOFF Ph.
Les néphropathies d'origine médicamenteuses.
Cahiers de Médecine - 1972, 13 (10), 751/756
101. - TOMASZEWSKA Z, TRONANOWSKA M.
Intoxication accidentelle mortelle chez les jeunes enfants par l'AMIDOCHIN.
Arch. Med. Sadowe j. Psych. Sadowe j. i Kryminalistyki -
1965. 16, 153
102. - TOROK H.
Dermatitis medicamentosa : A ten years study.
Derm. int. - 1969, 2, 57
103. - TRONZANO L.
Intoxication aigüe mortelle par surdosage de Pyramidon chez un nourrisson.
Minerva Medicolégale - 1968, 88, 71, 76
104. - TZANCK et SIDI.
Dermite pigmentaire au pyramidon.
Soc. Française Derm. et Syph. - 1946
105. - VECERKOVA J, KAKAC B, VECEREK B, KACL K.
Cité par GELDMACHER M.
Pharmazie, Berlin - 1966, 21, 676
106. - VECERKOVA J, KAKAR B, VECEREK B, LEDVINA M.
Cité par GELDMACHER M.
Pharmazie Berlin - 1967, 22, 30
107. - VELTEN C.
Selbstmord mit Dimethylaminophenazon (Pyramidon).
Arch. Toxikol. - 1937, 9, 79

108. - VOLKOV VT, GOR, BOL'NITSA NO. 3. TYUMEN.

Cas de décès d'un malade atteint d'asthme bronchial, à la suite de l'introduction parentérale d'analgin.

Therap. arkh. SSSR - 1973, 45, 8, 107/108

109. - WAGNER K.

Pyramidon Vergiftung todliche.

Samml. Vergiftungsf. - 1931, 2, A 111

110. - WINDORFER A.

Gaschromatographische Methoden zur Bestimmung von Sedativa und Antipyretika im Serum und Blut.

Vergiftungen. S 24, Berlin - Heidelberg - New York - Springer 1970

111. - WINDORFER Jr A, GADEKE R, SCHINDERA F.

Kinetik der Aminophenazonclearance durch Austauschtransfusion.

Arch. Toxikol. - 1973, 30, 237

112. - WOOD BURY DM.

dans : GOODMAN and GILMAN - The Pharmacological Basis of Therapeutics.

5è édit. 1975. Edition : The Macmillan Company - New York

113. - ZOMBAI E, GROF P.

A lyell - betegseg allergias jellegrol.

Bargyogy vener Szle - 1971, 47, 119

114. - ZURCHER K, KREBS A.

Nebenwirkungen interner Arzneimittel auf die Haut unter besonderer Berücksichtigung neuerer Medikamente.

Dermatologica (Basel). - 1970, 141, 119

II. - AUTRES PUBLICATIONS CONSULTEES

1. - ALVAREZ WC.

Chills and fever produced by amidopyrine.

Proc. staff. Meet. Mayo Clinique - 1941, 16, 760

2. - BECHER H. et al.

Daily rhythmic variation in hepatic amidopyrine.

N demethylation, hexobarbital sleeping time and acetanilide and phenazone toxicity in rats of different age.

Z Versuchstierkd - 1975, 17 (5-6), 256/62

3. - BELART W.

Zur Toxizität von Irgapyrin und Butazolidin.

Münch med. Wschr. - 1955, 97, 54

4. - BERNARD J, DAUSSET J.

Agranulocytose due au pyramidon.

Revue française et clinique et biol. - 1965, 10, 21

5. - BERTHOUD E.

Influence de l'IRGAPYRIN^R sur les fonctions rénales.

Helvet. Med. acata. - 1952, 19, 428/32

6. - BONETTI U.

Contribution à l'étude des troubles psychiques par intoxication due à des analgésiques (relation d'un cas dû à l'OFTALIDON^R).

Riv. Sperm. Freniatria - 1958, 82, 3, 774/88

7. - BRAUN R.N.

Crises végétatives graves avec aura de chaleur, sensation continue de chaleur et réaction neurotonique inconnue jusqu'à ce jour, ou lors d'un traitement par IRGAPYRINE^R.

Wien. Klin. Wschr. - 1958, 70, 6, 103/105

8. - BURNS J, ROSE RK, GODWIN S, REIGHENTHAL J, HORNING EC, BRODIE BB.
The metabolic fate of phenylbutazone in man.
J. Pharmacol. exp. ther. - 1953, 113, 481
9. - CHLEBOWSKI W (Gdymia).
(lèsions gangrèneuses cutanées à la suite de techniques inadéquates
d'injection de rheumopyrine).
Wiadom. Lekarskie, Polska - 1969, 22, 14, 1335/38
10. - CERVINI C.
I. Pirazolinici : GLI effetti indesiderati.
Clin. Ter. - 1972, 60, 305
11. - DANIEL P. et al.
Changes in the excretory pancreatic secretion under the effect
of various drugs. (an animal experiment study).
Zeutrabl. Chir. - 1975, 100, 9, 554/59
12. - DESPOVODA TSU, MAKAVEEVA V., GEORGIEV A et V, (KATEDRA ARUSH
GINEKOL, SOFIYA.)
Observations cliniques, morphologiques et histo-enzymatiques de
femmes enceintes, traitées par noramidopyrine - méthane sulfonate
ou diazepam.
Akush I Ginekol. Balg. - 1972, 11, 3, 206/13
13. - DEUTEMOSER P.
Hypersensibilité aux dérivés du pyramidon.
Mediz. Klin. - 1951, 9, 277
14. - DUPONT P, DUCKERT A, FABRE J.
Modifications du métabolisme électrolytique et des fonctions
glomérulaires et tubulaires sous l'influence des dérivés pyrazolés
IRGAPYRINE^R et PHENYLBUTAZONE^R.
Hel. Med. Acta. - 1952, 528

15. - EBENER H.
Erythrodermie mit tödlicher Anurie nach Irgapyrin.
Ther. Unisch. - 1957, 14, 109

16. - ERLÉNMEYER H, BERGERE.
Über immunchemische untersuchingen in der pyrazolonreche.
Arch. Exp. Path. Pharmak. - 1935, 177, 166

17. - FABRE J, FALBRIARD A.
Les oedèmes pyrazoliques. Comparaison des actions anti-diurétiques
de la phénylbutazone et du pyramidon.
Sem. Hop. 1954, 30, 444/47

18. - FABRE J, MACH RS.
Action de l'IRGAPYRINE^R sur les métabolismes du sel et de l'eau
et sur les fonctions rénales.
Schw. Med. Woch. - 1951, 81, 473/77

19. - FAZEKAS I Gy, FAZEKAS A Gy, BERTOK EF.
Experimental examination of the mechanism of pyramidon effect.
Effect of high pyramidon doses on rectal funtion.
Arch. int. Pharmacodyn. - 1960, 129, 35

20. - FUJI T, UTSUNOMIYA Hosp. UTSUNOMIYA JAP.
Effets de la vitamine E sur une toxidermie associée à une lèsion
du foie, rapport d'un cas.
Keio J. Med. Jap. - 1972, 21, 2, 105/111

21. - FURNEMONT E. clinique Ste Anne, Svce Rx
Les ulcères médicamenteux du tractus gastroduodénal à propos d'une
expérience personnelle.
Acta Gastro-entero. Belg. - 1972, 35, 9, 371/83

22. - GOTH A.

Medical Pharmacology.

8^e édition - 1976 - Edit : The C.V. Mosby Company (St Louis)

23. - HAARSCHEN M.A.

A propos d'allergie au pyramidon.

Soc. Ped. Est. - 1952, 5, 7

24. - HALBERKMANN J., FRETWURST F.

Metabolic products of pyramidon and related compounds in man.

Ztschr. F. - Physiol. Chem. - 1950, 285, 97/127

25. - HALPERN BN, HOLTZER MDA, LIACOPOULOS MDP, MEYER MD et J.

Allergy by pyramidon.

The Journal of allergy - 1958, 23, 1, 1

26. - HENNIG W, WEILER H.

Die quantitative Bestimmung einiger Abbauprodukte des Pyramidon
im Harn.

Arzneimittel - Forsch. - 1955, 5, 60

27. - KAMM JJ et all.

Effect of ascorbic acid on amine-nitrite toxicity.

Ann. NY Acad. Sci. - 1975, 258, 169/74

28. - KOCH R.

Toxicologie du pyramidon.

Med. Klin. - 1950, 21, 661/65

29. - KRAUCHER G.K.

Une contribution sur l'hypersensibilité pour les dérivés du
pyrazol.

Med. Klin. - 50, 45, 46, 1473/74

30. - KRUSKEMPER HL, MARSH A.
Über die antithyresidale Wirkung von pyrazol-derivaten.
Klein. Wschr. - 1955, 33, 285
31. - LAVES W.
Über das Plasma-Nukleotidphänomen des Menschen bei Hypoxämie.
Münch med. Wschr. - 1956, 98, 1
32. - LINDGREN S, COLLSTE P, NORLANDER B, SJOQVIST F.
Evaluation par chromatographie en phase gazeuse de la productibilité de la demi-vie plasmatique de la phénazone chez les jeunes volontaires humains.
Europ. J. Clin. Pharmacol. - 1974, 7, 5, 381/385
33. - LOMEO G, TOMMASELLIA.
Über die schutzwirkung einsiger pyrazolderivate bei experimentellem Histaminshock.
Zschr. Naturforsch. - 1947, 126, 678/80
34. - LIDERS G, Tübingen Dsch.
Pathogenèse des réactions cutanées allergiques d'origine médicamenteuse.
Arch. Klin. exper. Dermatol. Dtsch. - 1970, 237, 201/207
35. - MIRVISH SS.
Kinetics of the nitrosation of Aminopyrine to give dimethylnitrosamine.
Z Krebsforsch - 1974, 82, 259/268
36. - MOESCHLIN S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
S 449 - 1964 - Edit / Georg Thieme - Stuttgart
37. - MORAINÉ C, BREMOND JL, DESPERT F, LEROY J, LEROUX ME, MAILLET M.
Lab. biol. Hum. CHU Tours.
Chromosome Philadelphia et marqueur du groupe C dans un cas de leucose aigüe découverte sous traitement par noramidopyrine.

Nouv. Rev. Fr. Hemat. - 1974, 14, 4, 461/70

38. - MORIN M, LAFON J, GRAVELEAU D.

Gastroragie au cours d'un traitement par l'IRGAPYRINE.

Presse Médicale - 1953, 61, 411

39. - MORELLI MT. et al.

Hemolysis in congenital G6PD deficiency. Description of 2 cases with different clinical and laboratory findings.

Minerva Pediatr. - 1970, 22, 2369/87

40. - PLOTKIN V.

On acute pyramidon poisoning.

Ter. Arkh. - 1965, 37, 112/114

41. - SCHMIDLIN-MESZAROS J.

Erfahrungen mit der Papier chromatographie bei toxikologischen Untersuchungen.

Chimia - 1958, 12, 255

42. - SCHNEIDER I, HUSZ S, SIMON N.

univ. Hautklin, Szeged, Ungarn

Présence concomittante d'une agranulocytose et du syndrome de l'yele.

Z. Haut. Geschlechtskrankh. Deutsch. - 1970, 45, 8, 341/50

43. - SCHWARZ F.

Tödliehe Unfälle im Kindesalter.

Z Präv. med. - 1956, 193

44. - SORG A.

Spektrale Absorption einiger therapeutisch wichtiger Pyrazo-Salicyl-Phenothiazin- und Pyridibanzaminderivate.

Pharmazie - 1956, 11, 24

45. - THIVOLET J, PERROT H, TAMBOURGI A, PELLERAT J, CLAUDY A.

Serv. derm. Hop. Antiq. Lyon

Toxidermie à la noramidopyrine (AVAFORTAN).

Bull. Soc. Fr. Dermato. Syphiligr. - 1971, 2, 192/193

46. - VOIGT K.

Untersuchungen über renal Ausscheidungsprodukte von 1 phenyl -
2,3 dimethylaminopyrazolon 5 (Pyramidon^R).

1964 - Inang. Diss. Freiburg.

